



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 462**

51 Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04736086 .2**

86 Fecha de presentación : **04.06.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1636213**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

54

Título: **Benzo(b) tiofenos sustituidos con 3-ariloxi y 3-heteroariloxi como agentes terapéuticos con actividad PI3K.**

30

Prioridad: **05.06.2003 US 475970 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

73

Titular/es: **Warner-Lambert Company L.L.C.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

72

Inventor/es: **Bruendl, Michelle M.;**
Connolly, Michael Kevin;
Goodman, Annise Paige;
Gogliotti, Rocco, Dean;
Lee, Helen Tsenwhei;
Plummer, Mark Stephen;
Sexton, Karen Elaine;
Reichard, Gregory Adam;
Visnick, Melean;
Wilson, Michael William y
Shahripour, Aurash, Bavarsad

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Benzo(b) tiofenos sustituidos con 3-ariloxi y 3-heteroariloxi como agentes terapéuticos con actividad PI3K.

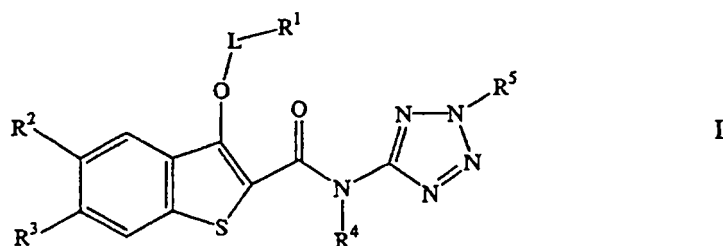
5 Antecedentes de la invención

Las fosfoinositida-3-quinasas (PI3K) son una familia de cinasas lipídicas que fosforilan los fosfoinositoles en el OH 3' generando PI-3-P (3-fosfato de fosfatidilinositol), PI-3,4-P2 y PI-3,4,5-P3. Una clase de PI3K que están estimuladas por factores de crecimiento. Una clase separada de PI3K están activadas por receptores acoplados a proteína G e incluye PI3K γ . Las PI3K estimuladas por factor de crecimiento (p. ej., PI3K α), se han implicado en la proliferación celular y el cáncer. La PI3K γ se ha demostrado que está implicada en cascadas de señalización. Por ejemplo, la PI3K γ se activa en respuesta a ligandos tales como C5a, fMLP, ADP, e IL-8. Además, la PI3K γ se ha implicado en enfermedades inmunes (Hirsch *et al.* *Science* 2000; 287: 1049-1053). Los macrófagos exentos de PI3K γ muestran una respuesta quimiotáctica reducida y una capacidad reducida de combatir la inflamación (Hirsch *et al.*, 2000, *supra*). Además, la PI3K γ se ha implicado también en enfermedades trombolíticas (p. ej., tromboembolismo, enfermedades isquémicas, ataques al corazón y apoplejía) (Hirsch *et al.* *FASEB J.* 2000; 15(11): 2019-2021; y Hirsch *et al.* *FASEB J.*, 9 de julio de 2001; 10.1096/fj.00-0810fje (citada en esta memoria como Hirsch *et al.*, 2001).

Se están desarrollando inhibidores de miembros de las PI3K para el tratamiento de enfermedades humanas (véanse, p.ej., las solicitudes de patente internacional WO 01/81346; WO 01/53266; y WO 01/83456). Hay una necesidad de compuestos adicionales que puedan inhibir las PI3K para su uso como agentes farmacéuticos.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona benzo[b]tiofenos de fórmula I:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en la que R² y R³ se seleccionan del grupo que consiste en:

- (i) R² es metoxi y R³ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y metoxi;
- (ii) R² es metilo y R³ es metoxi;
- (iii) R² es -O-CHF₂ y R³ es metilo;
- (iv) R² es -OH y R³ es metilo;
- (v) R² es ciclopropiloxi y R³ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y metoxi;
- (vi) R² es -O-CHF₂ y R³ es ciclopropiloxi; y
- (vii) R² es etoxi y R³ es metilo;

en la que R⁴ es H o CH₃;

en la que R⁵ es H o CH₃;

en la que L está ausente o es un alquilen C₁-C₄ o un alquilen C₁-C₄-C(O)-;

en la que R¹ es un fenilo sustituido que está sustituido como en el grupo (a), (b), (c) o (d); o

R¹ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en: naftalenilo, un heteroarilo de 5 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, pirimidinilo, piridinilo, quinolinilo e indanilo, en el que dicho grupo opcionalmente sustituido puede estar sustituido como en (a), (b), (c) o (d);

ES 2 285 462 T3

en el que dichos grupos (a), (b), (c), o (d) son:

(a) 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

Br, F, Cl, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OCF₃, -SO₂-CH₃, alquilo C₁-C₄, -CH₂CH₂-Br, -CH₂CH₂-S-(*terc*-butilo), O-alquilo C₁-C₆, -C(NH)(NH₂), -NH-C(O)-CH₃, NH₂, N(CH₃)₂, -CH₂-C(O)-O-CH₂CH₃, C(O)-alquilo C₁-C₄, y C(O)H;

(b) 1 sustituyente de J-R⁸,

en el que J está ausente o es -O-, alquilen C₁-C₄, O-alquilen C₁-C₄, alquilen C₁-C₄-C(O)- o alquilen C₁-C₄-S-,

en el que R⁸ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:

fenilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiranilo, un heterocicloalquilo de 5 miembros o un heterocicloalquilo de 6 miembros, que están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

Br, F, Cl, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OCF₃, -SO₂-CH₃, alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₆, -C(NH)(NH₂), NH-C(O)-CH₃, NH₂, N(CH₃)₂, -C(O)-NH₂, C(O)-CH₃, -C(O)-alquilo C₁-C₄, C(O)H y C(O)-C(CH₃)₂-NH-C(O)-O-*terc*-butilo;

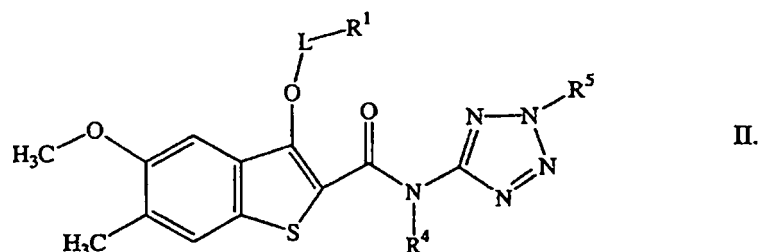
(c) 1 sustituyente de Z-R⁹,

en el que Z está ausente, o es -O-, -alquilen C₁-C₆, -O-alquilen C₁-C₆, -C(O)- o -CH(OH)-, -alquilen C₁-C₄-S-, -alquilen C₁-C₆-O- o alquilen C₁-C₄-C(O)-; en la que R⁹ es un cicloalquilo C₄-C₇ opcionalmente sustituido con 4 grupos metilo, o 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

=O, Br, F, Cl, -CF₃, -OH, -OCF₃, -SO₂-CH₃, alquilo C₁-C₄, -C(O)-NH₂, CH₂-O-CH₃, piperidinilo y 1,3-dioxolan-2-ilo; y

(d) 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de (a) y 1 sustituyente (b) o (c).

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R² es metoxi, y R³ es metilo - un compuesto de la Fórmula II:



En ciertas realizaciones de Fórmula II, R¹ es un fenilo sustituido. En ciertas realizaciones de Fórmula II, R¹ es un fenilo sustituido que está sustituido como en el grupo (a), (b), (c), o (d):

(a) 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

Br, F, Cl, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OCF₃, -SO₂-CH₃, alquilo C₁-C₄, -CH₂CH₂-Br, -CH₂CH₂-S-(*terc*-butilo), O-alquilo C₁-C₆, -CH₂-C(O)-O-CH₂CH₃ y C(O)-alquilo C₁-C₄;

(b) 1 sustituyente de J-R⁸,

en el que J está ausente o es -O-, alquilen C₁-C₄, O-alquilen C₁-C₄, alquilen C₁-C₄-C(O)- o alquilen C₁-C₄-S-,

en el que R⁸ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:

piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotio-piranilo, 1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiranilo, que están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

Br, F, Cl, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OCF₃, -SO₂ CH₃, alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₆ y -C(O)-NH₂;

(c) 1 sustituyente de Z- R⁹,

en el que Z está ausente o es -O-, -alquileo C₁-C₆, -O-alquileo C₁-C₆, -alquilen C₁-C₆-O- o alquilen C₁-C₄-C(O)-;

en el que R⁹ es un grupo cicloalquilo C₄-C₇ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

=O, Br, F, Cl, -CF₃, -OH, -OCF₃, -SO₂-CH₃, alquilo C₁-C₄ y -C(O)-NH₂; y

(d) 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de (a) y 1 sustituyente de (b) o (c).

Los ejemplos de compuestos de Fórmula II incluyen, pero no se limitan a:

éster etílico del ácido {4-[5-metoxi-6-metil-2-(2*H*-tetrazol-5-ilcarbamoil)benzo[*b*]tiofeno-3-iloxi]fenil}acético;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-isopropilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclopentiloxifenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-*tert*-butilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-bromofenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-fluorofenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-cloro-2-fluorofenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-(4-trifluorometoxifenoxi)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[4-(1-carbamoilciclopentil)fenoxi]-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-[4-(tetrahidropiran-4-il)fenoxi]benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[4-(1,1-dioxohexahidro-1*λ*⁶-tiopiran-4-il)fenoxi]-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

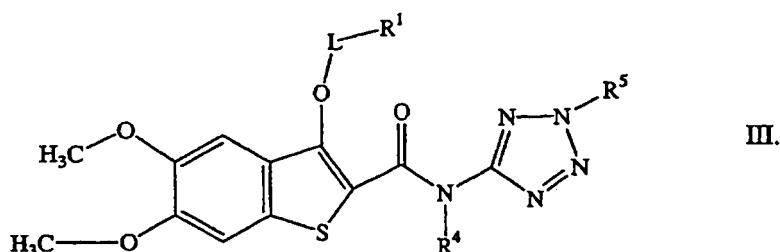
(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-(2-nitro-4-ciclohexilfenoxi)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(2-cloro-4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

y

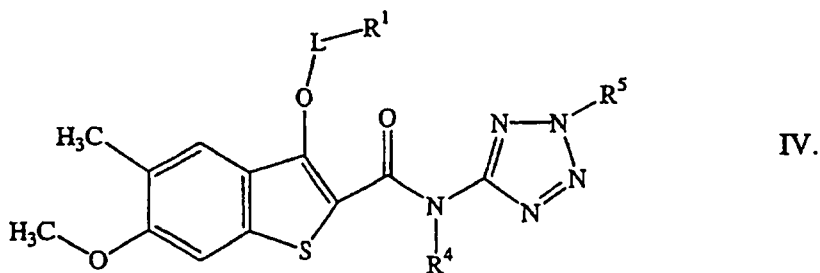
(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(2-ciano-4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R² es metoxi y R³ es metoxi - un compuesto de la Fórmula III:



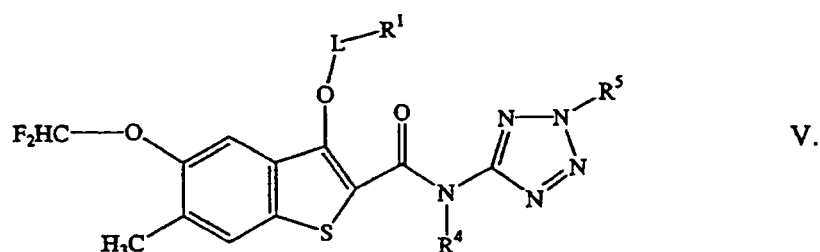
En ciertas realizaciones de Fórmula III, R¹ es un fenilo sustituido. Es un ejemplo de un compuesto de Fórmula III la (1*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(2-ciclohexilmetoxibenciloxi)-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico.

En ciertas realizaciones de Fórmula I, R² es metilo y R³ es metoxi, un compuesto de Fórmula IV:



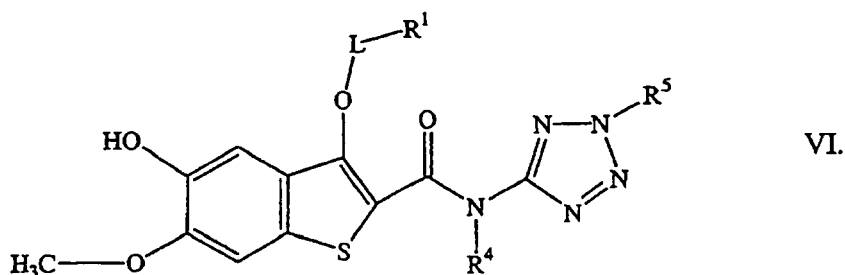
15 En ciertas realizaciones de Fórmula IV, R¹ es un fenilo sustituido. Es un ejemplo de un compuesto de Fórmula IV la (2H-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-cianofenoxi)-6-metoxi-5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico.

En ciertas realizaciones de Fórmula I, R² es -O-CHF₂ y R³ es metilo, un compuesto de Fórmula V:



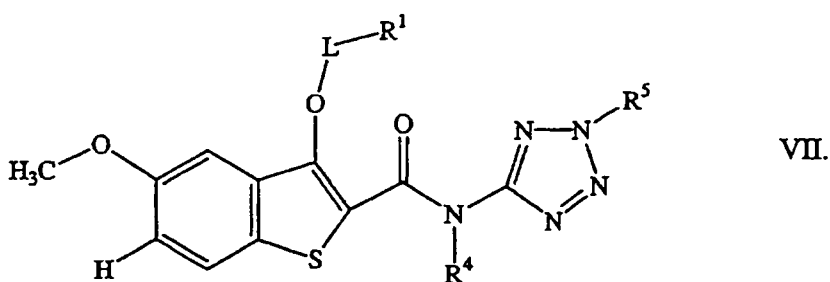
En ciertas realizaciones de Fórmula V, R¹ es un fenilo sustituido. Es un ejemplo de un compuesto de Fórmula V la (2H-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-difluorometoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico.

35 En ciertas realizaciones de Fórmula I, R² es -OH y R³ es metoxi, un compuesto de Fórmula VI:



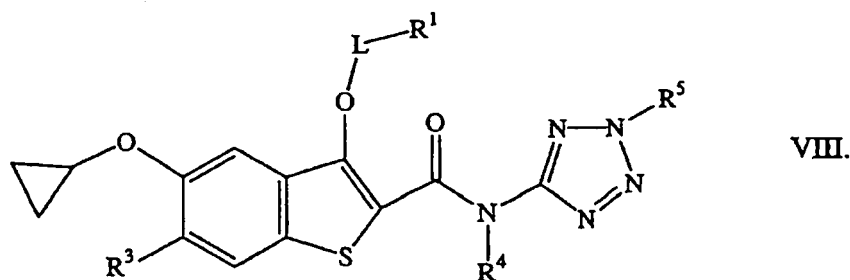
50 En ciertas realizaciones de Fórmula VI, R¹ es un fenilo sustituido. Es un ejemplo de un compuesto de Fórmula VI la (2H-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-hidroxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico.

En ciertas realizaciones de Fórmula I, R² es metoxi y R³ es H, un compuesto de Fórmula VII:



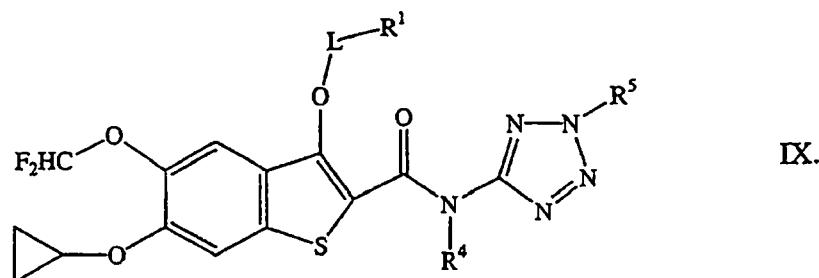
65 En ciertas realizaciones de Fórmula VII, R¹ es un fenilo sustituido. Es un ejemplo de un compuesto de Fórmula VII la (2H-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico.

En ciertas realizaciones de Fórmula I, R^2 es ciclopropiloxy y R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, metoxi; un compuesto de Fórmula VIII:



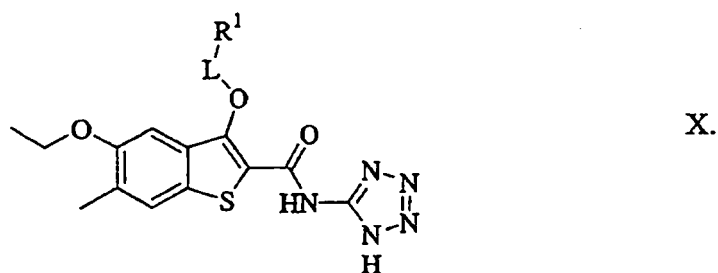
En ciertas realizaciones de Fórmula V, R^1 es un fenilo sustituido. Es un ejemplo de un compuesto de Fórmula V la (2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilfenil)-5-ciclopropil-6-metoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico.

En ciertas realizaciones de Fórmula I, R^2 es -O-CHF₂ y R^3 es ciclopropiloxy, un compuesto de Fórmula IX:



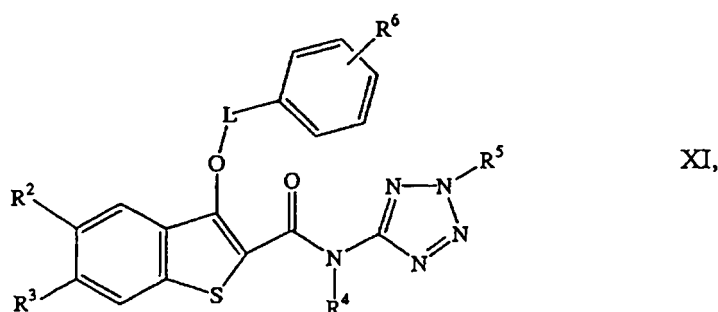
En ciertas realizaciones de Fórmula IX, R^1 es un fenilo sustituido. Es un ejemplo de un compuesto de Fórmula IX la (2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexil-fenil)-6-ciclopropil-5-difluorometilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico.

En ciertas realizaciones de Fórmula I, R^2 es etoxi y R^3 es metilo, un compuesto de Fórmula X:



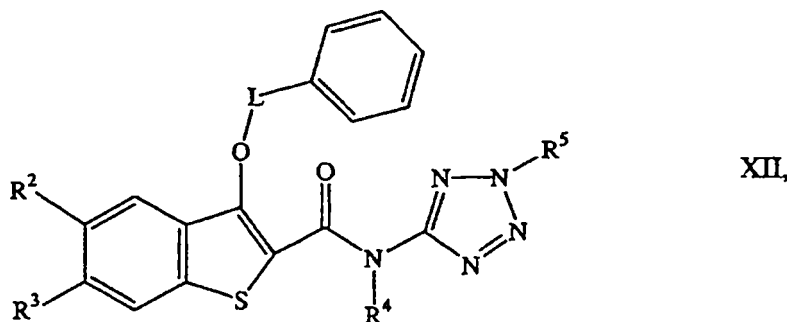
En ciertas realizaciones de Fórmula X, R^1 es un fenilo sustituido. Es un ejemplo de un compuesto de Fórmula X la (1*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-etoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico.

En ciertas realizaciones de Fórmula I, R^1 es un fenilo sustituido, un compuesto de Fórmula XI:



en la que R^6 es un grupo seleccionado de los grupos (a), (b), (c) y (d) como se indica anteriormente. En ciertas realizaciones de Fórmula XI, R^2 o R^3 son metoxi. En ciertas realizaciones de Fórmula XI, L es un alquileo C_1-C_4 o un alquil $C_1-C_4-C(O)-$. Es un ejemplo de un compuesto de Fórmula XI la (2H-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(2-ciano-4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico.

En ciertas realizaciones, R^1 es un fenilo no sustituido, un compuesto de Fórmula XII:



en la que L es un alquileo C_2-C_4 o un alquil $C_2-C_4-C(O)-$.

En ciertas realizaciones de Fórmula XII, R^2 es metoxi y R^3 es metoxi. Los ejemplos de compuestos de Fórmula II incluyen, pero no se limitan a:

(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-((S)-1-metil-2-feniletoksi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;

(1H-tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-(3-fenilpropoxi)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico; y

(1H-tetrazol-5-il)-amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-(2-metil-2-fenilpropoxi)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas I-XII y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones son útiles en el tratamiento de un trastorno o dolencia mediado por PI3K. Los compuestos de la invención pueden combinarse también en una composición farmacéutica que comprende también compuestos que son útiles para el tratamiento del cáncer, una enfermedad trombotica, enfermedad cardíaca, apoplejía, una enfermedad inflamatoria tal como artritis reumatoide u otro trastorno mediado por PI3K.

Se dan a conocer también métodos de tratamiento de un sujeto que padece un trastorno o dolencia mediado por PI3K que comprenden: administrar a un sujeto que padece una dolencia o trastorno mediado por PI3K una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I-XII y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la dolencia o trastorno mediado por PI3K se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes. En otras realizaciones, la dolencia o trastorno mediado por PI3K se selecciona del grupo que consiste en: enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, hipertensión, trombosis venosa profunda, apoplejía, infarto de miocardio, angina inestable, tromboembolismo, embolismo pulmonar, enfermedades tromboticas, isquemia arterial aguda, oclusiones tromboticas periféricas y enfermedad arterial coronaria. En aún otras realizaciones, la dolencia o trastorno mediado por PI3K se selecciona del grupo que consiste en: cáncer, cáncer de colon, glioblastoma, carcinoma endometrial, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células renales, carcinoma de tiroides, linfoma celular, trastornos linfoproliferativos, cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células escamosas, glioma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer cervical, y leucemia. En aún otra realización, la dolencia o trastorno mediado por PI3K se selecciona del grupo que consiste en: diabetes de tipo II. En aún otras realizaciones, la dolencia o trastorno mediado por PI3K se selecciona del grupo que consiste en: enfermedades respiratorias, bronquitis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Definiciones

Tal como se usan en esta memoria, los siguientes términos tienen los significados atribuidos a ellos, a menos que se especifique lo contrario.

Un "trastorno o dolencia mediado por PI3K" se caracteriza por la participación de una o más PI3K o una fosfatasa PI3P, (p.ej., PTEN, etc.) en el comienzo, manifestación de uno o más síntomas o señales de enfermedad, gravedad, o progresión de un trastorno o dolencia. Los trastornos y dolencias mediados por PI3K incluyen, pero no se limitan a: artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedades inflamatorias, fibrosis pulmonar, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, hipertensión, trombosis venosa profunda, apoplejía, infarto de miocardio, angina inestable, tromboembolismo, embolismo pulmonar, enfermedades tromboti-

cas, isquemia arterial aguda, oclusiones trombóticas periféricas, enfermedad arterial cardiaca, cáncer, cáncer de mama, glioblastoma, carcinoma endometrial, carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células renales, carcinoma de tiroides, cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células escamosas, glioma, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer cervical, leucemia, linfoma celular, trastornos linfoproliferativos, diabetes de tipo II, enfermedades respiratorias, bronquitis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Una PI3K es una enzima que es capaz de fosforilar el OH 3' de un fosfoinositol generando PI3P. Las PI3K incluyen, pero no se limitan a, PI3K α , PI3K β , PI3K γ y PI3K δ . Una PI3K comprende típicamente al menos una subunidad catalítica (p. ej., p110 γ), y puede comprender adicionalmente una subunidad reguladora (p. ej., p101, etc.).

El término “grupo alquilo” o “alquilo” incluye radicales de cadena carbonada lineales y ramificados. El término “alquilenilo” se refiere a un dirradical de un alcano no sustituido o sustituido. Por ejemplo, un “alquilo C₁₋₆” es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, etc. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena ramificada incluyen, pero no se limitan a, isopropilo, *tert*-butilo, isobutilo, etc. Los ejemplos de grupos alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂- y -(CH₂)₁₋₆. Los grupos alquilenilo pueden estar sustituidos con grupos como se exponen más adelante para alquilo.

Además, el término alquilo incluye tanto “alquilos no sustituidos” como “alquilos sustituidos”, designando los últimos a restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan a un hidrógeno en uno o más carbonos (p. ej., reemplazando a un hidrógeno en 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 carbonos) de la cadena principal hidrocarbonada. Dichos sustituyentes pueden incluir, pero no se limitan a, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halo, I, Br, Cl, F, -OH, -COOH, sulfhidrido, (alquil C₁-C₆)-S-, alquil C₁-C₆-sulfinilo, nitro, ciano, trifluorometilo, -NH₂, =O, =S, =N-CN, =N-OH, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -SCF₃, -SO₂-NH₂, alcoxi C₁-C₆, -C(O)O-(alquilo C₁-C₆), -O-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-NH₂, -C(O)-N(H)-alquilo C₁-C₆, -C(O)-N(alquilo C₁-C₆)₂, -OC(O)-NH₂, -C(O)-H, -C(O)-(alquilo C₁-C₆), -C(S)-(alquilo C₁-C₆), -NR⁷⁰R⁷², en el que R⁷⁰ y R⁷² se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y C(O)-alquilo C₁-C₆.

Los grupos alquilo sustituidos típicos son, por tanto, aminometilo, 2-nitroetilo, 4-cianobutilo, 2,3-dicloropentilo y 3-hidroxi-5-carboxihexilo, 2-aminoetilo, pentacloroetilo, trifluorometilo, 2-dietilaminoetilo, 2-dimetilaminopropilo, etoxycarbonilmetilo, metanilsulfanilmetilo, metoximetilo, 3-hidroxipentilo, 2-carboxibutilo, 4-clorobutilo y pentafluoroetilo.

“Alcoxi” designa los grupos alquilo mencionados anteriormente unidos a través de oxígeno, cuyos ejemplos incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, *tert*-butoxi, y similares. Además, alcoxi designa poliéteres como O-(CH₂)₂-O-CH₃ y similares. El término “alcoxi” pretende incluir tanto grupos alcoxi sustituidos como no sustituidos. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos en los átomos de carbono con grupos tales como los indicados anteriormente para alquilo. Los grupos alcoxi sustituido típicos incluyen aminometoxi, trifluorometoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-etoxycarboniletoxi, 3-hidroxipropoxi y similares.

“Halo” incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

“Alquenilo” significa radicales hidrocarburo lineales y ramificados que tienen 2 o más átomos de carbono y que comprenden al menos un doble enlace carbono-carbono, e incluye etenilo, 3-buten-1-ilo, 2-etenilbutilo, 3-hexen-1-ilo y similares. El término “alquenilo” pretende incluir tanto grupos alquenilo sustituidos como no sustituidos. Un “alquenilo C₂-C₆” es un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos con grupos tales como los indicados anteriormente para alquilo. El término “alquenileno” designa un dirradical de un alqueno sustituido o no sustituido. Los ejemplos de grupos alquenileno incluyen, pero no están limitados a, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂- y -(CH₂)₁₋₆-CH=CH-CH₂-.

“Alquinilo” significa radicales hidrocarburo lineales y ramificados que tienen 2 o más átomos de carbono y que comprenden al menos un triple enlace carbono-carbono, e incluye etinilo, 3-buten-1-ilo, propinilo, 2-buten-1-ilo, 3-pentin-1-ilo y similares. El término “alquinilo” pretende incluir tanto grupos alquinilo sustituidos como no sustituidos. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos con grupos tales como los indicados anteriormente para alquilo. En ciertas realizaciones, un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su cadena principal (p. ej., C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). El término C₂-C₆ incluye grupos alquinilo que contienen de 2 a 6 átomos de carbono. El término “alquinileno” se refiere a un dirradical de un alquino sustituido o no sustituido. Los ejemplos de grupos alquinileno incluyen, pero no se limitan a, -CH $\equiv$ CH-, -C $\equiv$ C-CH₂- y -(CH₂)₁₋₆-C $\equiv$ C-CH₂-.

“Carbociclo” o “cicloalquilo” significa un grupo funcional de anillo carbocíclico mono o bicíclico que incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo y biciclo[5.2.0]nonanilo; en los que el grupo cicloalquilo puede contener opcionalmente 1 ó 2 dobles enlaces (esto es, un cicloalquilenilo) incluyendo, pero no se limitan a, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. El término “cicloalquilo” pretende incluir tanto grupos cicloalquilo sustituidos como no sustituidos. Los grupos cicloalquilo y los grupos ciclohexilo pueden estar sustituidos con grupos tales como los indicados anteriormente para alquilo. A menos que se indique lo contrario, el término “cicloalquilo C₃-C₈” designa un grupo cicloalquilo

que contiene de 3 a 8 carbonos. Así, el término “cicloalquilo C₃-C₈” engloba un grupo cicloalquilo monocíclico que contiene de 3 a 8 carbonos y un grupo cicloalquilo bicíclico que contiene de 6 a 8 carbonos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos incluyen, pero no están limitados a, 2-metilciclohexilo, 3-metilciclohexilo, y 4-metilciclohexilo.

La expresión “heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros” significa un grupo cíclico estable que tiene átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de S, N u O, en los que cuando están presentes dos átomos de O o un átomo de O y un átomo de S, los dos átomos de O o un átomo de O y un átomo de S no están unidos entre sí, respectivamente. Opcionalmente, un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros puede contener 1 ó 2 dobles enlaces carbono-carbono o carbono-nitrógeno. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros incluyen aziridin-1-ilo, 1-oxaciclobutan-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, morfolin-4-ilo, 2-tiaciclohex-1-ilo, 2-oxo-2-tiaciclohex-1-ilo, 2,2-dioxo-2-tiaciclohex-1-ilo y 4-metilpiperazin-2-ilo.

Se pretende que el término “heterocicloalquilo” incluya tanto grupos heterocicloalquilo sustituidos como no sustituidos. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar sustituidos con de 1 a 4 grupos tales como los indicados anteriormente para alquilo. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilo sustituido de 3 a 8 miembros incluyen 2-hidroxi-aziridin-1-ilo, 3-oxo-1-oxaciclobutan-2-ilo, 2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-ilo, 3-carboximorfolin-4-ilo y 1-ciclopropil-4-metilpiperazin-2-ilo.

A menos que se indique lo contrario, los heterocicloalquilos precedentes pueden estar unidos a través de C o unidos a través de N donde ello sea posible y que dé como resultado la creación de una estructura estable. Por ejemplo, piperidinilo puede ser piperidin-1-ilo (unido a través de N) o piperidin-4-ilo (unido a través de C).

Dentro del término “heterocicloalquilo” están englobados anillos de 5 miembros que tienen un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno en el anillo (p.ej., 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, etc.) y anillos de 6 miembros que tienen un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno en el anillo (p.ej., dihidro-2*H*-piranilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridina, 3,4-dihidro-2*H*-[1,4]oxazina, etc.).

Un “heterocicloalquilo de 3 miembros” es un anillo cicloalquilo monocíclico estable de 3 miembros que tiene 2 átomos de carbono y 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en: 1 O; 1 S; y 1 N. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilo estables de 3 miembros incluyen oxiranilo, aziridinilo y tiiranilo.

Un “heterocicloalquilo de 4 miembros” es un anillo cicloalquilo monocíclico estable de 4 miembros que tiene 3 átomos de carbono y 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en: 1 O; 1 S; y 1 N. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilos estables de 4 miembros incluyen oxetanilo, azetidínilo y tietanilo.

Un “heterocicloalquilo de 5 miembros” es un anillo cicloalquilo monocíclico estable de 5 miembros que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 O y 1 N; y 1 O y 2 N. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilos estables de 5 miembros incluyen tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, imidazolinilo, isoxazolidinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolinilo y 3-pirrolinilo.

Un “heterocicloalquilo de 6 miembros” es un anillo cicloalquilo monocíclico estable de 6 miembros que tiene de 3 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O y 1 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 S y 1 O; 1 S y 2 O; 1 O y 1 N; y 1 O y 2 N. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilos estables de 6 miembros incluyen tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-ditianilo, hexahidropirimidina, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxohexahidro-1*λ*⁶-tiopiranilo, 1,1-dioxo-1*λ*⁶-tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo y tritianilo.

Un “heterocicloalquilo de 7 miembros” es un anillo cicloalquilo monocíclico estable de 7 miembros que tiene de 4 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O y 1 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 S y 1 O; 1 S y 2 O; 1 O y 1 N; y 1 O y 2 N. Los ejemplos ilustrativos de heterociclos estables de 7 miembros incluyen azepanilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-azepinilo, oxepanilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-oxepinilo, tiepanilo y 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-tiepinilo.

Un “heterocicloalquilo de 8 miembros” es un anillo cicloalquilo monocíclico estable de 8 miembros que tiene de 5 a 7 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: 1 O; 2 O; 3 O; 1 S; 2 S; 3 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O y 1 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 S y 1 O; 1 S y 2 O; 1 O y 1 N; y 1 O y 2 N. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilos estables de 8 miembros incluyen azocanilo, tiocanilo, oxocanilo, 3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-oxocinilo, etc.

La expresión “heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros” incluye “heterocicloalquilos de 3 a 8 miembros” saturados e insaturados. Los “heterocicloalquilos de 3 a 8 miembros” pueden estar sustituidos como se indica anteriormente para alquilo.

La expresión “heterocicloalquilo bicíclico de 6 a 12 miembros” designa una estructura de anillo estable que está saturada o insaturada, y que es el resultado de la fusión de un heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros con un hete-

ES 2 285 462 T3

rocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros; o un heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros con un cicloalquilo C_{3-7} , en el que las uniones de fusión están en átomos de anillo adyacentes. La expresión “heterocicloalquilo bicíclico de 6 a 12 miembros” incluye “heterocicloalquilos bicíclicos de 6 a 12 miembros” saturados e insaturados”. Los “heterocicloalquilos bicíclicos de 6 a 12 miembros” pueden estar sustituidos como se indica anteriormente para alquilo. Los ejemplos de “heterocicloalquilos bicíclicos de 6 a 12 miembros” incluyen 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo y 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo.

La expresión “heterocicloalquilo bicíclico en puente de 6 a 11 miembros” designa una estructura de anillo estable que está saturada o insaturada, y que es el resultado de la fusión de un heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros con un heterocicloalquilo de 4 ó 5 miembros; o un heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros con un cicloalquilo C_{5-7} , en los que las uniones de fusión tienen 1 a 3 átomos de anillo participantes. El término “heterocicloalquilo bicíclico con puente de 6 a 11 miembros” incluye “heterocicloalquilos bicíclicos con puente de 6 a 11 miembros” saturados e insaturados”. Los “heterocicloalquilos bicíclicos con puente de 6 a 11 miembros” pueden estar sustituidos como se indica anteriormente para alquilo. Los ejemplos de “heterocicloalquilos bicíclicos con puente de 6 a 11 miembros” incluyen 3-azabicyclo[4.2.1]nonanilo y 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo.

Un grupo arilo es un radical hidrocarburo aromático. Además, el término “arilo” incluye grupos arilo multicíclicos, por ejemplo, grupos arilo bicíclicos tales como naftilo. Los grupos arilo típicos incluyen fenilo y naftilo. El fenilo puede estar no sustituido o sustituido en una o más posiciones con un sustituyente tal como, pero no limitado a, aquellos sustituyentes descritos anteriormente para alquilo. Los grupos fenilo sustituidos típicos incluyen, pero no están limitados a, 3-clorofenilo, 2,6-dibromofenilo, 2,4,6-tribromofenilo, 2,6-diclorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-amino-4-nitrofenilo, 3,5-dihidroxifenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-*tert*-butilfenilo, 4-hexilfenilo, 4-cianofenilo, 3,5-ditrifluorometilfenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo y similares. Los grupos arilo policíclicos, tales como naftalenilo, pueden estar no sustituidos o sustituidos en una o más posiciones con un sustituyente tal como, pero no limitado a, los sustituyentes descritos anteriormente para alquilo. El término “arilo” pretende incluir tanto grupos fenilo sustituidos como no sustituidos.

Un “arilo bicíclico de 9 a 12 miembros” es una estructura de anillo estable formada mediante la fusión de un anillo de benceno con:

- (1) un cicloalquilo C_{5-8} monocíclico, dando, p. ej., indanilo; 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo; 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzocicloheptenilo, etc.;
- (2) un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, dando, p. ej., benzoxazina, benzotiazina, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, etc.; o
- (3) otro anillo de benceno, dando, p. ej., naftalenilo, etc.;

en los que las uniones de fusión están en carbonos adyacentes sobre el anillo de benceno.

Un “heteroarilo de 5 miembros” es un radical de anillo aromático monocíclico estable de 5 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 4 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 O y 1 N; y 1 O y 2 N. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos estables de 5 miembros incluyen, pero no se limitan a, furanilo, 2-furanilo, 3-furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, 2-, 3- ó 4-piridinilo, pirimidinilo, 2-, 4-, ó -5-pirimidinilo, pirazolilo, pirrolilo, 2- ó 3-pirrolilo, pirazinilo, piridazinilo, 3- ó 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazinilo y triazolilo.

Un “heteroarilo de 6 miembros” es un radical de anillo aromático monocíclico estable de 6 miembros que tiene de 3 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: 1 N; 2 N; y 3 N. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilo estable de 6 miembros incluyen piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, piridazin-4-ilo y pirazin-2-ilo.

Un “heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros” es una estructura de anillo estable formada por la fusión de heteroarilo de 5 ó 6 miembros con:

- (1) un heteroarilo de 5 miembros independientemente seleccionado;
- (2) un heteroarilo de 6 miembros independientemente seleccionado, dando, p. ej. naftiridinilo, pteridinilo, ftalazinilo, purinilo, etc.;
- (3) un cicloalquilo monocíclico C_{5-8} ;
- (4) un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros; o

- (5) un anillo de benceno, dando, p. ej. benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, 2*H*-1-benzopirani-
lo, benzotiadiazina, benzotiazinilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, cinolinilo, fuopiridinilo,
indolinilo, indolizinilo, indolilo o 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 3*H*-indolilo, quinolinilo, quinazolinilo,
quinoxalinilo, isoindolilo e isoquinolinilo, en los que las uniones de fusión están en átomos de anillo adya-
centes. Las uniones de fusión pueden estar en átomos de nitrógeno (p. ej., indolizina) o de carbono en un
heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

Un heteroarilo puede incluir también sistemas de anillo sustituidos en carbonos de anillo con uno o más grupos
funcionales -OH (que pueden tautomerizar proporcionando un grupo C=O de anillo) y/o sustituidos en un átomo de
azufre de anillo con 1 ó 2 átomos de oxígeno, proporcionando los grupos S=O o SO₂, respectivamente.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros, incluyendo enantióme-
ros, diastereómeros e isómeros geométricos. Los isómeros geométricos incluyen compuestos de la presente invención
que tienen grupos alqueni-
lo, que pueden existir en conformaciones *Entgegen* o *Zusammen*, en cuyo caso todas sus
formas geométricas, tanto *Entgegen* como *Zusammen*, *cis* y *trans*, y sus mezclas, están dentro del alcance de la pre-
sente invención. Algunos compuestos de la presente invención tienen grupos cicloalquilo, que pueden estar sustituidos
en más de un átomo de carbono, en cuyo caso todas las formas geométricas de los mismos, tanto *cis* como *trans*, y
mezclas de las mismas, están dentro del alcance de la presente invención. Todas estas formas, incluyendo (*R*), (*S*), epí-
meros, diastereómeros, *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, (*E*), (*Z*), tautómeros, y sus mezclas, están contempladas en los compuestos
de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

I. Introducción

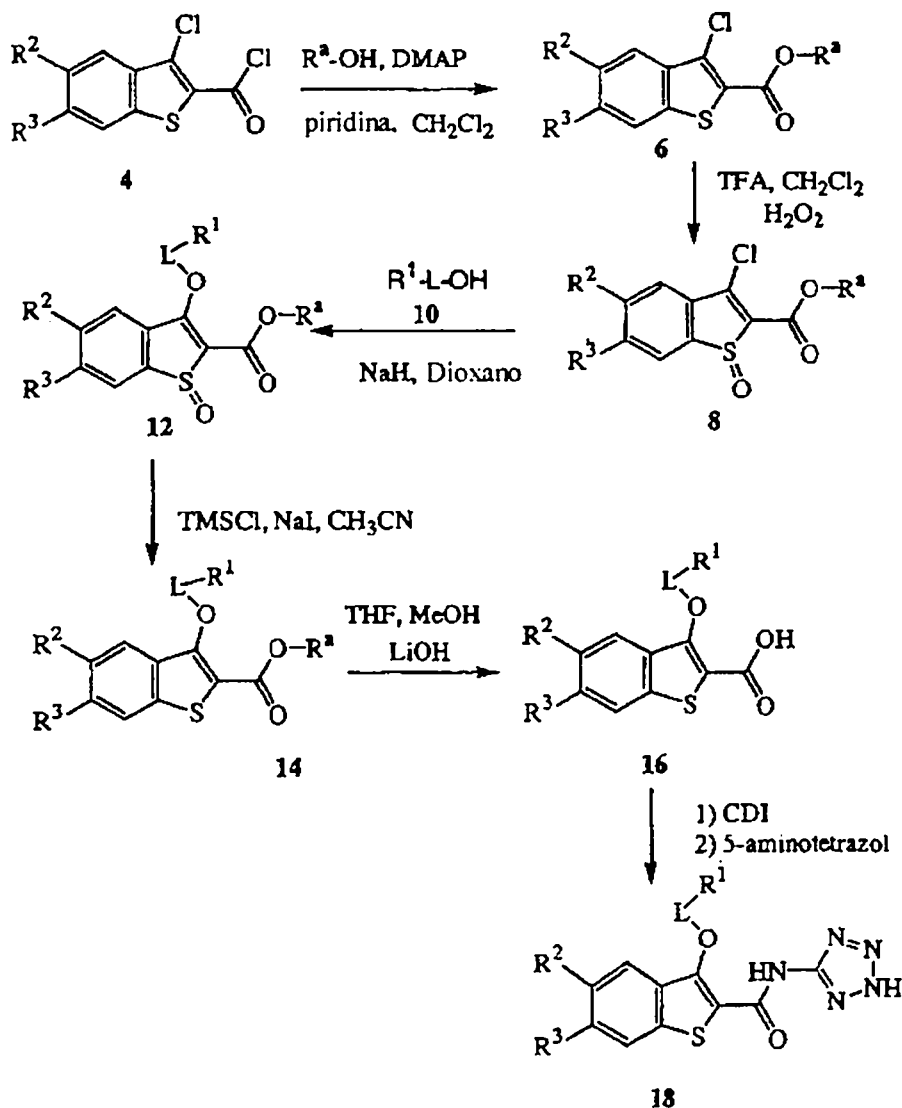
La presente invención se refiere a benzo[*b*]tiofenos de Fórmulas I-XII, en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y L tienen
cualquiera de los valores definidos para los mismos en la memoria descriptiva, y sales farmacéuticamente aceptables
de los mismos, que son útiles como agentes en el tratamiento de enfermedades y dolencias, incluyendo enfermedades
inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y cánceres. Se proporcionan también composiciones farmacéuticas que
comprenden uno o más compuestos de las Fórmulas I-XII.

II. Preparación de los compuestos

Los compuestos de la presente invención (por ej., compuestos de Fórmulas I-XII) se pueden preparar aplicando
metodología sintética conocida en la técnica y metodología sintética descrita en los esquemas expuestos más adelante.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 1



En el Esquema 1, se hace reaccionar un cloruro de ácido 4 (p. ej., cloruro de 3-cloro-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carbonilo) con R^a-OH (p. ej., fenol, alcohol isopropílico, metanol, etc.), piridina o trietilamina (TEA) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en CH_2Cl_2 , proporcionando el éster 6 (p. ej., éster fenílico del ácido 3-cloro-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico). R^a-OH puede ser cualquier alcohol adecuado, en el que R^a es un alquilo C_1-C_4 , fenilo, bencilo, isopropilo, metilo, etc., que protege el grupo ácido carboxílico y puede eliminarse posteriormente mediante hidrólisis básica. Los cloruros de ácido de fórmula 4 pueden sintetizarse usando métodos que son bien conocidos en la técnica (véase, p. ej., Pakray y Castle (1986) *J. Heterocyclic Chem.* 23: 1571-1577; Boschelli *et al.* (1995) *J. Med. Chem.* 38: 4597-4614; Connor *et al.* (1992) *J. Med. Chem.* 35: 958-965).

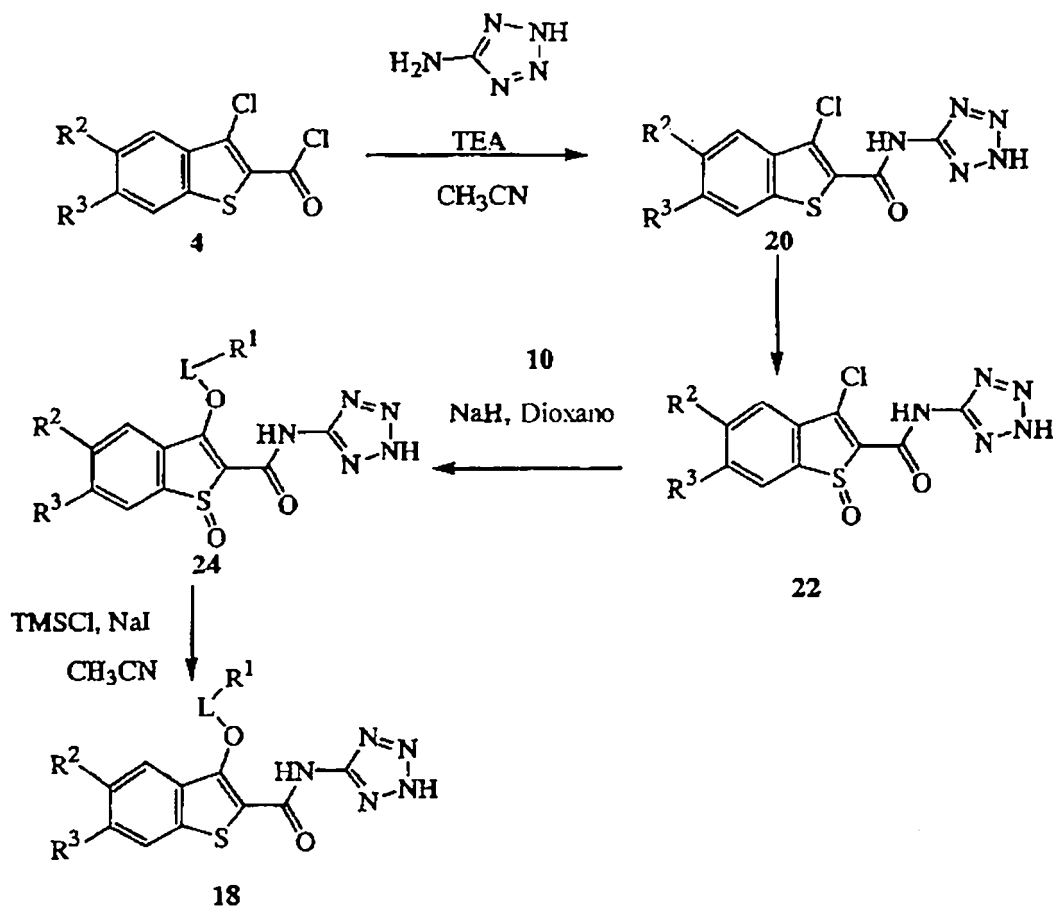
Después, se oxida el éster 6 al compuesto 1-oxo 8 (p. ej., éster fenílico del ácido 3-cloro-5-metoxi-1-oxobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico) usando ácido trifluoroacético (TFA), CH_2Cl_2 y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Se añade después 10 (R^1-L-OH) tratado con hidruro de sodio a una mezcla heterogénea de 8 en dioxano, proporcionando 12 (p. ej., éster fenílico del ácido 5-metoxi-1-oxo-3-fenoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico). Como alternativa, puede hacerse reaccionar 8 con 10 tratado con butil-litio en THF o dietiléter, proporcionando 12. R^1 y L son como se define en esta memoria. Pueden usarse una variedad de compuestos R^1-L-OH , incluyendo pero no limitado a, fenol, bifeníl-3-ol, 3-metilfenol, 3-nitrofenol, 3-acetilaminofenol, naftalen-2-ol, 3-etilfenol, 3-morfolin-4-ilfenol, 3-isopropilfenol, 3-isopropil-5-metilfenol, 2-etilfenol, 4-cianohexilfenol y fenilmetanol.

Se trata después 12 en acetonitrilo con yoduro de sodio (NaI) seguido de clorotrimetilsilano (TMSCl), proporcionando 14 (p. ej., éster fenílico del ácido 5-metoxi-3-fenoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico). Se saponifica después 14 con una base inorgánica tal como LiOH o NaOH en una disolución de MeOH y THF; dioxano y agua; o metanol y agua, proporcionando 16 (p. ej., ácido 5-metoxi-3-fenoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico). Se trata después el ácido

carboxílico 16 con carbonildiimidazol (CDI) en un disolvente aprótico tal como THF (tetrahydrofurano), seguido de la adición de un 5-aminotetrazol, proporcionando la carboxamida 18 (p. ej., (2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-3-fenoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico).

Como alternativa, puede tratarse 16 (p. ej., ácido 5-metoxi-6-metil-3-fenoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico) en CH₂Cl₂ anhidro con una cantidad catalítica de DMF seguida de cloruro de oxalilo. Se añade después acetonitrilo a esta mezcla, seguido de la adición de 5-aminotetrazol y trietilamina, dando 18 (p. ej., (2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-fenoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico).

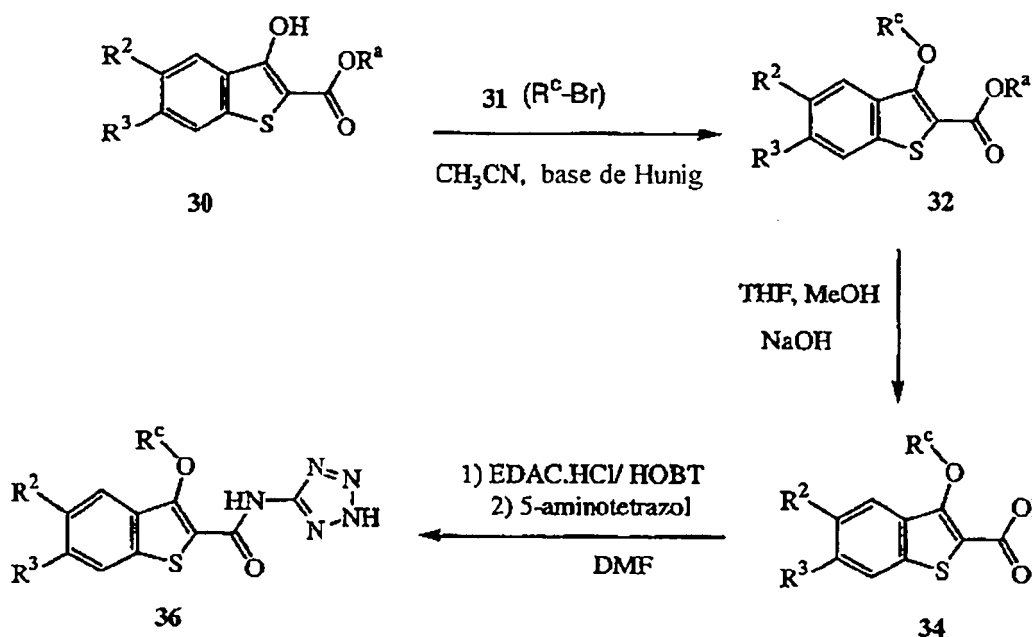
Esquema 2



En el Esquema 2, se mantiene a reflujo un compuesto 4 (p. ej., cloruro de 3-cloro-5-metoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carbonilo) con 5-aminotetrazol y trietilamina (TEA) en acetonitrilo (CH₃CN), proporcionando 20 (p. ej., (2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-cloro-5-metoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico). Se oxida después 20 usando H₂O₂ acuoso en CH₂Cl₂ y ácido trifluoroacético (TFA), proporcionando 22 (p. ej., (2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-cloro-5-metoxi-1-oxobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico).

Se mezcla 22 con 10 en dioxano y después se hace reaccionar con 2 equivalentes de NaH, dando 24 (p. ej., (2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3,5-dimetilfenoxi)-5-metoxi-1-oxobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico). Se mezcla después 24 con yoduro de sodio en acetonitrilo, seguido de la adición de clorotrimetilsilano (TMSCl), dando 26 (p. ej., (2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3,5-dimetilfenoxi)-5-metoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico).

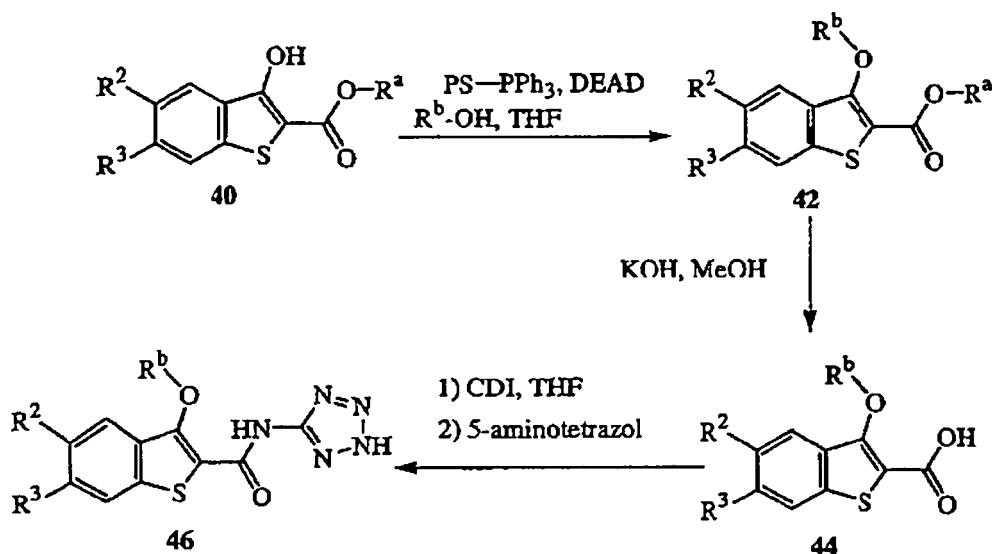
Esquema 3



En el Esquema 3, se trata 30 (p. ej., éster metílico del ácido 3-hidroxi-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico) en acetonitrilo con diisopropiletilamina (base de Hünig), seguido de 31 (p. ej., bromuro de 3-bromobencilo), proporcionando 32 (p. ej., éster metílico del ácido 3-(3-bromobenciloxi)-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico). Los compuestos de fórmula 30, p. ej., éster metílico del ácido 3-hidroxi-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico, se pueden preparar según procedimientos tales como los descritos en la patente de EE.UU. No. 3.954.748. Los ejemplos de 31 (R^c-Br) incluyen, pero no se limitan a, bromuro de 3,4-difluorobencilo, 4-bromometilbifenilo, 1-bromometil-3-trifluorometilbenceno, 1-bromometil-3,5-dimetoxibenceno, 1-bromometil-4-*tert*-butilbenceno, 2-bromometil-1,3,4-trifluorobenceno y 2-bromometilnaftaleno. R^c-Br es un compuesto de fórmula R¹-L-Br, en la que L es un alqueno C₁-C₄ o un alqueno C₁-C₄-C(O)- y R¹ tiene uno cualquiera de los valores definidos en esta memoria.

Después, se saponifica 32 con una base inorgánica como se describe en el Esquema 1, proporcionando el ácido carboxílico 34 (p.ej., ácido 3-(3-bromobenciloxi)-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico). Se trata después 34 en DMF con EDAC.HCl (hidrocloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida), HOBT (1-hidroxi-6-(trifluorometil)benzotriazol) y 5-aminotetrazol, proporcionando la carboxamida 36 (p. ej., (1*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-bromobenciloxi)-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico).

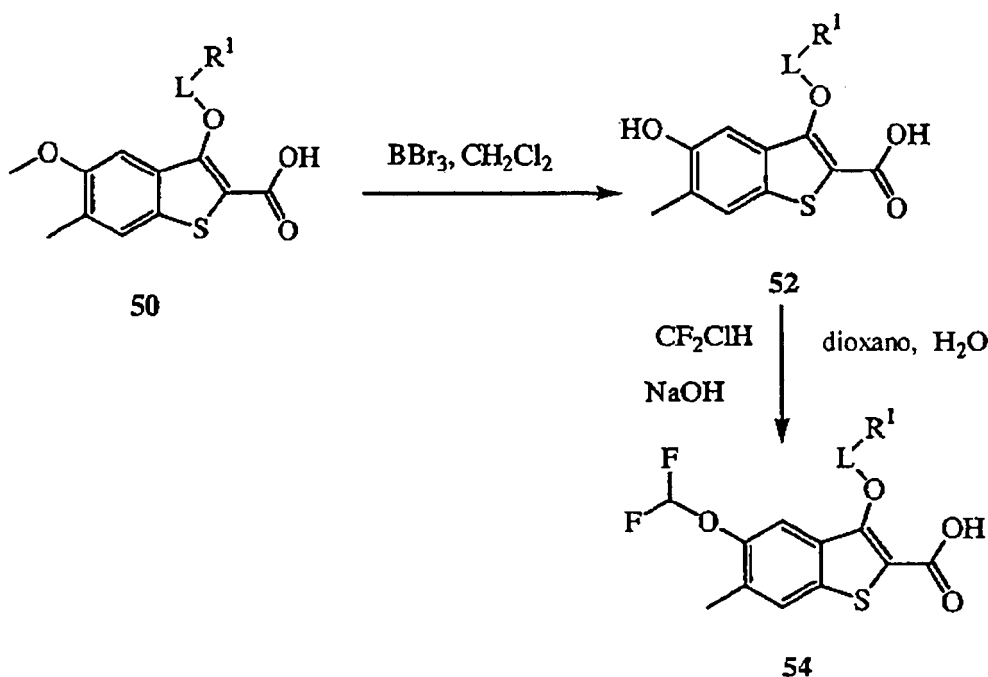
Esquema 4



En el Esquema 4, se añade PS-trifenilfosfina (poliestireno-trifenilfosfina) a una disolución de 40 (p.ej, éster metílico del ácido 3-hidroxi-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico) en THF en atmósfera de gas nitrógeno. Se añade azodicarboxilato de dietilo (DEAD), seguido de la adición de R^b-OH, proporcionando 42 (p. ej., éster metílico del ácido 5,6-dimetoxi-3-feniloxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico). Se pueden preparar compuestos tales como el éster metílico del ácido 3-hidroxi-5,6-dimetoxi-benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico mediante los métodos descritos en la patente de EE.UU. N° 3.954.748. R^b-OH es un compuesto de fórmula R¹-L-OH, en la que L es un alquileo C₁-C₄ o un alquilen C₁-C₄-C(O)- y R¹ tiene uno cualquiera de los valores definidos en esta memoria.

Se hidroliza el éster 42 en metanol usando una base inorgánica tal como hidróxido de potasio, proporcionando el correspondiente ácido carboxílico 44 (p. ej., ácido 5,6-dimetoxi-3-feniloxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico). Se convierte 44 en la carboxamida 46 (p. ej., (1*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-feniloxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico de manera análoga a la transformación de 16 en 18 en el Esquema 1.

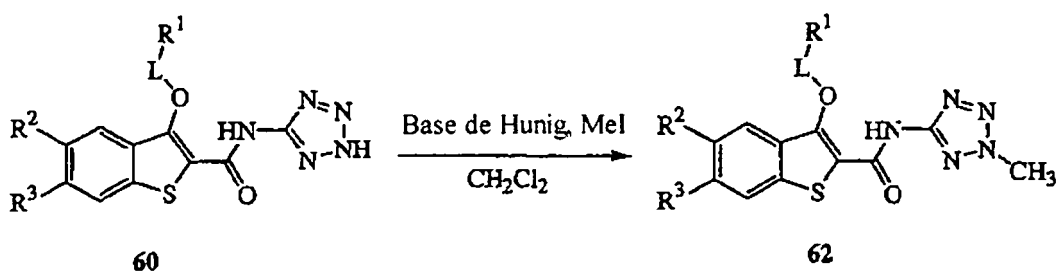
Esquema 5



En el Esquema 5, se convierte el 5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno 50 (p. ej., ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico) en el correspondiente 5-hidroxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno 52 (p. ej., ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-hidroxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico) usando tribromuro de boro en CH₂Cl₂ anhidro.

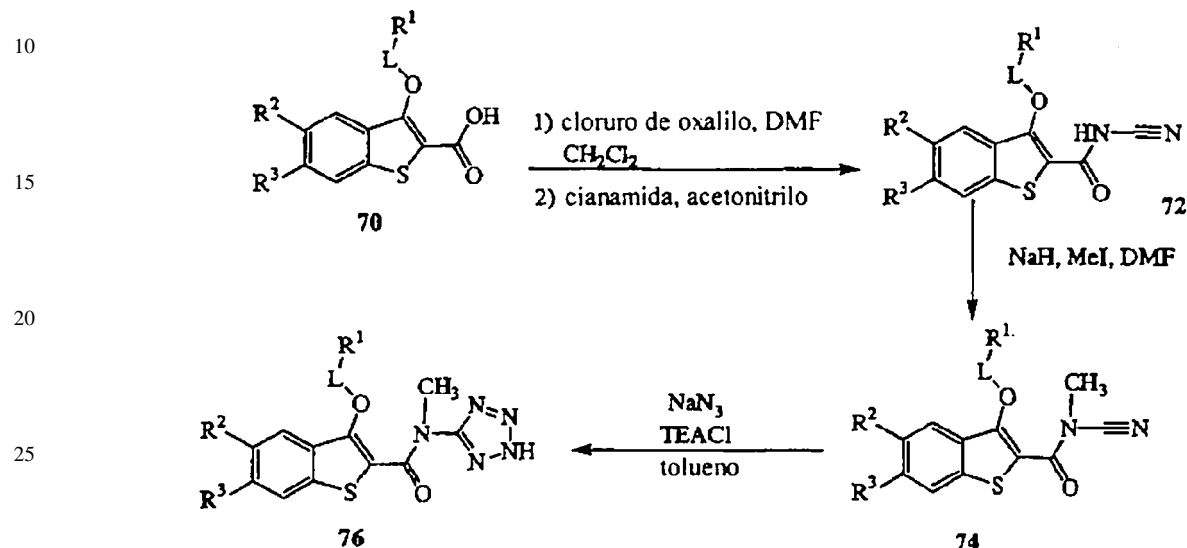
El 5-difluorometil-6-metilbenzo[*b*]tiofeno 54 puede proporcionarse a partir de 52. El tratamiento de 52 con una base inorgánica (p. ej., NaOH) y clordifluorometano (CF₂ClH) en dioxano y agua proporciona 54 (p. ej., ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-difluorometoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico). Después, se acoplan 52 o 54 con un 5-aminotetrazol como se describe en el Esquema 1, dando el correspondiente derivado aminotetrazol de 52 (p. ej., (2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-hidroxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico) o 54 (p. ej., (2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-difluorometoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico, respectivamente.

Esquema 6



En el esquema 6, pueden generarse 2-metil-2*H*-tetrazol-5-ilamidas 62 a partir de 2*H*-tetrazol-5-ilamidas de fórmula 60. Se trata la (2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico 60 (p. ej., (2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico) con base de Hunig (diisopropiletilamina) en diclorometano, seguido de la adición de un haluro de metilo (p. ej., yoduro de metilo), proporcionando 62 (p. ej., (2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico).

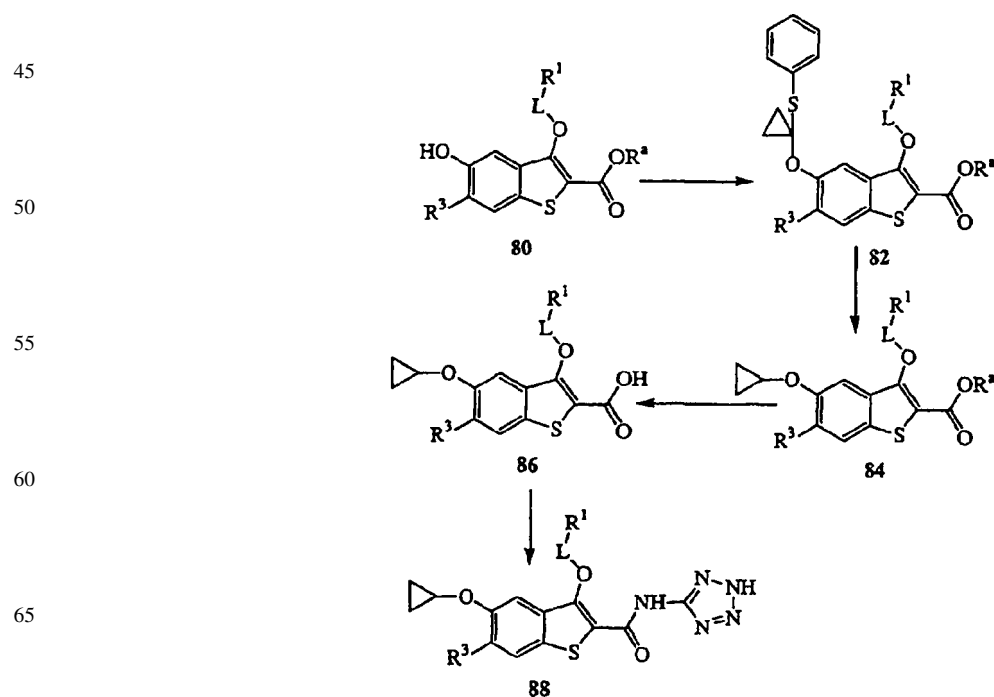
Esquema 7



En el Esquema 7, se trata el ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico 70 de manera análoga a la conversión de 16 en 18 en el Esquema 1 usando cloruro de oxalilo, formando el cloruro de ácido, seguido de la adición de cianamida en lugar de 5-aminotetrazol, formando un compuesto de fórmula 72 (p. ej., 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metil-*N*-cianobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida).

Se trata después 72 con una base hidruro tal como hidruro de sodio (NaH) y un haluro de metilo (p. ej., yoduro de metilo (MeI)) en DMF, dando 74 (p. ej., 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metil-*N*-ciano-*N*-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida). Se hace reaccionar después 74 en tolueno con una azida (p. ej., azida de sodio, azida de tri-*n*-butilestaño o trimetilsililazida, etc.) y cloruro de trietilamonio (TEACl) o cloruro de amonio, proporcionando la metil-(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico 76.

Esquema 8



En el Esquema 8, puede generarse el benzo[b]tiofeno sustituido con 5-ciclopropiloxi 88 como se ha descrito. Los 6-ciclopropiloxibenzo[b]tiofenos pueden generarse también de manera análoga. El 5-hidroxibenzo[b]tiofeno 80 puede someterse a un procedimiento de ciclopropanación conocido en la técnica tal como los descritos en la solicitud de patente de Estados Unidos 20010029297. Puede hacerse reaccionar el benzotiofeno 80 con sulfuro de (1-yodocicloprop-1-il)fenilo y una base tal como carbonato de plata, proporcionando 82. Después, puede hacerse reaccionar 82 con un naftalenuro metálico (p. ej., naftalenuro de litio) en un disolvente aprótico tal como THF o éter a una temperatura de aproximadamente -80°C, proporcionando un compuesto de fórmula 84. Como alternativa, puede oxidarse el grupo feniltio de 82 con un reactivo tal como ozono en presencia de óxido de aluminio, en un disolvente hidrocarburo clorado (p. ej., cloroformo) a temperatura ambiente. El grupo fenilsulfonilo resultante puede eliminarse con amalgama de sodio en presencia de hidrogenoortofosfato de disodio, en un disolvente alcohólico tal como metanol, proporcionando 84. Se saponifica después el éster 84 como se describe en el Esquema 1 hasta el ácido 86. 86 puede acoplarse con un aminotetrazol como se describe en el Esquema 1, proporcionando 88.

III. Evaluación de los compuestos

Los compuestos de la presente invención (p. ej., compuestos de Fórmulas I-XII y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) pueden ensayarse en cuanto a su capacidad para inhibir una PI3K. Los ejemplos de estos ensayos se indican más adelante, e incluyen ensayos *in vitro* e *in vivo* de la actividad de la PI3K.

En ciertas realizaciones de la presente invención, hay compuestos que inhiben selectivamente una o más PI3K comparados con una o más enzimas incluyendo, pero no limitadas a, una proteína cinasa dependiente de nucleótido cíclico, PDGF, una tirosina cinasa, una MAP cinasa, una MAP cinasa cinasa, una MEKK, una proteína cinasa dependiente de ciclina. En otras realizaciones de la invención, hay compuestos que inhiben de manera selectiva una PI3K comparado con otra PI3K. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención exhiben la capacidad de inhibir selectivamente PI3K γ comparado con PI3K α o PI3K β . Un compuesto inhibe de manera selectiva una primera enzima, comparado con una segunda enzima, cuando la CI₅₀ del compuesto hacia la primera enzima es menor que la CI₅₀ del compuesto hacia el segundo compuesto. La CI₅₀ se puede medir, por ejemplo, en un ensayo de PI3K *in vitro*.

En las realizaciones preferidas actualmente, los compuestos de la presente invención se pueden evaluar en cuanto a su capacidad para inhibir la actividad de PI3K en un ensayo *in vitro* o *in vivo* (véase más adelante).

Los ensayos de PI3K se llevan a cabo en presencia o ausencia de un compuesto inhibidor de PI3K, y la cantidad de actividad enzimática se compara para una determinación de la actividad inhibidora del compuesto inhibidor de PI3K.

A las muestras que no contienen un compuesto inhibidor de la PI3K se les asigna un valor relativo de actividad de la PI3K de 100. La inhibición de la actividad de la PI3K se consigue cuando la actividad de la PI3K en presencia de un compuesto inhibidor de la PI3K es menor que la muestra de control (es decir, sin compuesto inhibidor). La CI₅₀ de un compuesto es la concentración de compuesto que exhibe el 50% de la actividad de la muestra de control. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención tienen una CI₅₀ menor de aproximadamente 100 μ M. En otras realizaciones, los compuestos de la presente invención tienen una CI₅₀ de aproximadamente 1 μ M o menos. En aún otras realizaciones, los compuestos de la presente invención tienen una CI₅₀ de aproximadamente 200 nM o menos.

Los ensayos de PI3K γ se han descrito en la técnica (véase, p. ej., Leopoldt *et al. J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 7024-7029). Típicamente, se combina una muestra que contiene un complejo de proteína p101 y p110 γ con proteínas G β y G γ (p. ej., subunidades β_1/γ_2 de proteína G). Se añade después ATP radiomarcado (p. ej., γ -³²P-ATP) a esta mezcla. Los sustratos lipídicos se forman creando micelas lipídicas que contienen PIP₂. Las reacciones se inician entonces añadiendo las mezclas lipídicas y enzimáticas, y se detienen con la adición de H₃PO₄. Se transfieren los productos lipídicos después a una placa de filtro de fibra de vidrio, y se lavan con H₃PO₄ varias veces. La presencia de producto lipídico radioactivo (PIP₃) se puede medir usando métodos radiométricos que son bien conocidos en la técnica.

La actividad de las PI3K reguladas por factor de crecimiento también se puede medir usando un ensayo de cinasa lipídica. Por ejemplo, puede ensayarse PI3K α usando muestras que contienen una subunidad reguladora y una catalítica. Se añade un péptido activador (p.ej., péptido pY, SynPep Corp.) a la muestra con ATP radiomarcado. Se añaden después micelas lipídicas que contienen PIP₂ a la muestra para iniciar la reacción. Se procesan las reacciones y se analizan como se describe para el ensayo de PI3K γ recién descrito. Los ensayos también se pueden llevar a cabo usando extractos celulares (Susa *et al. J. Biol. Chem.*, 1992; 267: 22951-22956).

IV. Sales y solvatos farmacéuticamente aceptables

Los compuestos para usar en la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas, son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que estén englobadas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención (p. ej., compuestos de Fórmulas I-XII) son capaces de formar adicionalmente ambas sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo pero no limitadas a, sales de adición de ácido y/o base. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido y base (incluyendo disales) de los mismos. Se pueden encontrar ejemplos de sales adecuadas, por ejemplo, en Stahl

y Wermuth, "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", Wiley-VCH, Weinheim, Alemania (2002); y Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *J. of Pharmaceutical Science*, 1977; 66: 1-19.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmulas I-XII incluyen sales no tóxicas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, fosforoso y similares, así como los ácidos derivados de ácidos orgánicos tales como ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos alifáticos y ácidos sulfónicos aromáticos, etc. Dichas sales incluyen por tanto las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato (bencenosulfonato), bicarbonato/carbonato, bisulfato, caprilato, camsilato (canfosulfonato), clorobenzoato, citrato, edisilato (1,2-etanodisulfonato), dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, esilato (etanosulfonato), fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hibenzato, hidrocloreuro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isobutirato, monohidrogenofosfato, isetionato, D-lactato, L-lactato, malato, maleato, malonato, mandelato, inesilato (metanosulfonato), metafosfato, metilbenzoato, metilsulfato, 2-napsilato (2-naftalenosulfonato), nicotinato, nitrato; orotato, oxalato, palmoato, fenilacetato, fosfato, ftalato, propionato, pirofosfato, pirofosfato, pirosulfato, sacarato, sebacato, es-tearato, suberato, succinato, sulfato, sulfito, D-tartrato, L-tartrato, tosilato (toluenosulfonato) y xinafoato, y similares de compuestos de Fórmulas I-XII. También se contemplan las sales de aminoácidos tales como arginato, gluconato, galacturonato y similares.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos se preparan poniendo en contacto la forma en base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, produciendo la sal de manera convencional. La forma de base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de la manera convencional. Las formas de base libre difieren algo de sus respectivas formas salinas en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus respectivas bases libres para los fines de la presente invención.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables están formadas con metales o aminas, tales como hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, o de aminas orgánicas. Los ejemplos de metales usados como cationes son aluminio, calcio, magnesio, potasio, sodio y similares. Los ejemplos de aminas adecuadas incluyen arginina, colina, cloroprocaína, *N,N'*-dibenciletilendiamina, dietilamina, dietanolamina, diolamina, etilendiamina (etano-1,2-diamina), glicina, lisina, meglumina, *N*-metilglucamina, olamina, procaína (benzatina) y trometamina.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, produciendo la sal de la manera convencional. La forma de ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la sal con un ácido y aislando el ácido libre de la manera convencional. Las formas de ácido libre difieren algo de sus respectivas formas salinas en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus respectivos ácidos libres para los fines de la presente invención.

V. Composiciones farmacéuticas y métodos de administración

Esta invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de Fórmulas I-XII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo. La expresión "composición farmacéutica" designa una composición adecuada para administración en el uso médico o veterinario. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para inhibir, detener, o permitir una mejoría en el trastorno o dolencia que se está tratando cuando se administra solo o conjuntamente con otro agente farmacéutico o tratamiento en un sujeto particular o población de sujetos. Por ejemplo, en un ser humano u otro mamífero, se puede determinar experimentalmente una cantidad terapéuticamente eficaz en un ajuste de laboratorio o clínico, o puede ser la cantidad requerida por las directrices de la Food and Drug Administration de Estados Unidos, o agencia extranjera equivalente, para la enfermedad y el sujeto particulares que se estén tratando.

Se debe apreciar que la determinación de las formas de dosificación, cantidades de dosificación y vías de administración apropiadas está dentro del nivel de experiencia en las técnicas farmacéutica y médica, y se describe en adelante.

Un compuesto de la presente invención se puede formular como una composición farmacéutica en forma de un jarabe, un elixir, una suspensión, un polvo, unos gránulos, un comprimido, una cápsula, una pastilla masticable, un trocisco, una disolución acuosa, una crema, una pomada, una loción, un gel, una emulsión, etc. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención causará una disminución en los síntomas o indicios de una enfermedad asociada con un trastorno mediado por PI3K, medida cuantitativa o cualitativamente.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material encapsulante.

En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas, y se compacta con la forma y el tamaño deseados.

5 Los polvos y comprimidos contienen de 1% a 95% (p/p) del compuesto activo. En ciertas realizaciones, el compuesto activo está en el intervalo de 5% a 70% (p/p). Son vehículos adecuados carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término “preparación” se pretende que incluya la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo, proporcionando una cápsula
10 en la que el componente activo, con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que está así en asociación con él. De forma similar, se incluyen sellos y pastillas masticables. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas masticables pueden usarse como formas de dosificación sólida adecuadas para administración oral.

15 Para preparar supositorios, se funde en primer lugar una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, y se dispersa homogéneamente en ella el componente activo, como mediante agitación. Se vierte después la mezcla homogénea fundida en moldes de tamaño conveniente, se dejan enfriar y con ello solidificar.

20 Las preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o disoluciones de agua/propilenglicol. Para inyección parenteral, pueden formularse preparaciones líquidas en disolución acuosa de polietilenglicol.

Pueden prepararse disoluciones acuosas adecuadas para uso oral disolviendo el componente activo en agua y
25 añadiendo agentes colorantes, aromatizantes, estabilizantes y espesantes adecuados según se desee. Pueden prepararse suspensiones acuosas adecuadas para uso oral dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión bien conocidos.

30 Se incluyen también preparaciones en forma sólida que se pretende convertir, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

35 La preparación farmacéutica está preferiblemente en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla masticable por sí misma, o puede ser en número apropiado de cualquiera de
40 estos en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variarse o ajustarse de 0,1 mg a 1.000 mg, preferiblemente de 1,0 mg a 100 mg, o de 1% a 95% (p/p) de una dosis unitaria, según la aplicación particular y la potencia del componente activo. La composición puede contener también, si se desea, otros agentes terapéuticos
45 compatibles.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables se determinan en parte por la composición particular que se está administrando, así como por el método particular usado para administrar la composición. Por consiguiente, existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de composiciones farmacéuticas de la presente invención (véase, p. ej.,
50 Remington: “The Science and Practice of Pharmacy”, 20ª ed., Gennaro *et al.* Eds., Lippincott Williams y Wilkins, 2000).

Un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con otros componentes adecuados, se puede preparar en formulaciones en aerosol (esto es, que pueden ser “nebulizadas”) para ser administradas por inhalación. Las
55 formulaciones en aerosol pueden disponerse en propelentes aceptables a presión tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral tales como, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, intradérmica y subcutánea, incluyen disoluciones de inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas, que
60 pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos; y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes y conservantes. En la práctica de esta invención, las composiciones pueden administrarse, por ejemplo, mediante infusión intravenosa, por vía oral, tópica, intraperitoneal, intravesical o intratecal. Las formulaciones de compuestos pueden presentarse en envases sellados monodosis o multidosis, tales como ampollas
65 y viales. Las disoluciones y suspensiones para inyección pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente.

ES 2 285 462 T3

La dosis administrada a un sujeto, en el contexto de la presente invención, debería ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica beneficiosa en el sujeto a lo largo del tiempo. El término “sujeto” designa un miembro de la clase *Mammalia*. Los ejemplos de mamíferos incluyen, sin limitación, seres humanos, primates, chimpancés, roedores, ratones, ratas, conejos, caballos, ganado, perros, gatos, ovejas y vacas.

La dosis se determinará por la eficacia del compuesto particular empleado y la dolencia del sujeto, así como el peso corporal o área superficial del sujeto a tratar. El tamaño de la dosis también estará determinado también por la existencia, naturaleza, y extensión de cualesquiera efectos secundarios adversos que acompañen a la administración de un compuesto particular en un sujeto particular. En la determinación de la cantidad eficaz del compuesto para administrar en el tratamiento o la profilaxis del trastorno que se está tratando, el médico puede evaluar factores tales como los niveles plasmáticos en circulación del compuesto, las toxicidades del compuesto y/o la progresión de la enfermedad, etc. En general, la dosis equivalente de un compuesto es de aproximadamente 1 µg/kg a 100 mg/kg para un sujeto típico. Son conocidos muchos métodos de administración diferentes por los expertos en la técnica.

Para la administración, los compuestos de la presente invención pueden administrarse con una frecuencia determinada por factores que pueden incluir, pero no están limitados a, la DL₅₀ del compuesto, el perfil farmacocinético del compuesto, los fármacos contraindicados y los efectos secundarios del compuesto a diversas concentraciones, aplicados al peso y salud global del paciente. La administración puede realizarse mediante dosis únicas o divididas.

Los ejemplos de formulación de un comprimido, parenteral y de parche típicos incluyen los siguientes:

Ejemplo 1 de formulación para comprimidos

Formulación de comprimido	
Ingrediente	Cantidad
Compuesto de Fórmulas I-XII	50 mg
Lactosa	80 mg
Almidón de maíz (para mezcla)	10 mg
Almidón de maíz (para pasta)	8 mg
Estearato de magnesio (al 1%)	2 mg
	150 mg

Los compuestos de la presente invención (p. ej., un compuesto de Fórmulas I-XII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) pueden mezclarse con la lactosa y almidón de maíz (para mezcla) y combinarse hasta uniformidad en un polvo. Se suspende el almidón de maíz (para pasta) en 6 ml de agua y se calienta con agitación para formar una pasta. Se añade la pasta al polvo mezclado, y se granula la mezcla. Se pasan los gránulos húmedos a través de un tamiz duro del No. 8 y se secan a 50°C. Se lubrica la mezcla con estearato de magnesio al 1% y se comprime en un comprimido. Se administran los comprimidos a un paciente a una frecuencia de 1 a 4 cada día para el tratamiento de un trastorno o dolencia mediado por PI3K.

Ejemplo 1 de formulación parenteral en disolución

En una disolución de 700 ml de propilenglicol y 200 ml de agua para inyecciones, se pueden añadir 20,0 g de un compuesto de la presente invención. Se agita la mezcla y se ajusta el pH a 5,5 con ácido clorhídrico. Se ajusta el volumen a 1.000 ml con agua para inyecciones. Se esteriliza la disolución, se rellena con ella ampollas de 5,0 ml, conteniendo cada una 2,0 ml (40 mg de compuesto de la invención), y se sellan en atmósfera de nitrógeno. Se administra la disolución mediante inyección a un sujeto que padece un trastorno o dolencia mediado por PI3K y necesitado de tratamiento.

Ejemplo 1 de formulación para parche

Se pueden mezclar 10 miligramos de un compuesto de la presente invención con 1 ml de propilenglicol y 2 mg de un adhesivo polimérico con una base acrílica que contiene un agente reticulante resinoso. Se aplica la mezcla a un soporte impermeable (30 cm²) y se aplica a la parte superior de la espalda de un paciente para tratamiento de liberación sostenida de un trastorno o dolencia mediado por PI3K.

V. Métodos para tratar trastornos y dolencias mediados por PI3K

Los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención pueden administrarse a un paciente que padezca un trastorno o dolencia mediado por PI3K.

- 5 Los trastornos o dolencias mediados por PI3K se pueden tratar de manera profiláctica, aguda y crónica usando los compuestos de la presente invención, dependiendo de la naturaleza del trastorno o dolencia. Típicamente, el huésped o sujeto en cada uno de estos métodos es humano, aunque otros mamíferos pueden beneficiarse también de la administración de un compuesto de la presente invención.
- 10 En las aplicaciones terapéuticas, los compuestos de la presente invención pueden prepararse y administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. El término “administrar” designa el método de poner en contacto un compuesto con un sujeto. Así, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal, parenteral o intraperitoneal. También, los compuestos descritos en esta memoria pueden administrarse mediante inhalación,
- 15 por ejemplo, por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía transdérmica, tópica, y por implantación. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención se suministran por vía oral. Los compuestos también se pueden administrar por vía rectal, bucal, intravaginal, ocular, andial, o por insuflación.

- 20 Los compuestos utilizados en el método farmacéutico de la invención pueden administrarse a una dosificación inicial de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg al día. En ciertas realizaciones, el intervalo de dosis diaria es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Sin embargo, las dosificaciones pueden variar, dependiendo de los requerimientos del paciente, la gravedad de la dolencia que se esté tratando y del compuesto que se esté empleando. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la habilidad del médico. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas, que son menores que la dosis óptima del compuesto. Después de ello, se aumenta la dosificación en pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo según las circunstancias. Por motivos prácticos, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, si se desea. El término “tratamiento” incluye la disminución o alivio agudo, crónico o profiláctico de al menos un síntoma o característica asociado con o causado por el trastorno que se está tratando. Por
- 30 ejemplo, el tratamiento puede incluir la disminución de varios síntomas de un trastorno, la inhibición de la progresión patológica de un trastorno, o la completa erradicación de un trastorno. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse conjuntamente a un sujeto. El término “administrado conjuntamente” significa la administración de dos o más agentes farmacéuticos o tratamientos distintos (p. ej., tratamiento con radiación) que se administran a un sujeto mediante combinación en la misma composición farmacéutica o composiciones farmacéuticas separadas. Así,
- 35 la administración conjunta implica la administración al mismo tiempo de una composición farmacéutica única que comprende dos o más composiciones diferentes al mismo sujeto en el mismo o diferentes momentos. Por ejemplo, a un sujeto al que se administra una primera dosificación que comprende un compuesto de la presente invención a las 8 de la mañana y después se le administra CELEBREX® de 1-12 horas más tarde, p.ej., a las 6 de la tarde de ese mismo día, se le ha administrado conjuntamente un compuesto de la presente invención y CELEBREX®. Como alternativa,
- 40 por ejemplo, a un sujeto al que se le pudiera administrar una dosificación única que comprendiera un compuesto de la presente invención y CELEBREX® a las 8 de la mañana, se le habría administrado conjuntamente un compuesto de la presente invención y CELEBREX®.

- Así, los compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente también con compuestos que son útiles para el tratamiento del cáncer (p. ej., fármacos citotóxicos tales como TAXOL®, taxótero, GLEEVEC® (mesilato de imatinib), adriamicina, daunomicina, cisplatino, etopósido, un alcaloide vinca, vinblastina, vincristina, metotrexato o
- 45 adriamicina, daunomicina, cis-platino, etopósido y alcaloides tales como vincristina, inhibidores de farnesil transferasa, endostatina y angiostatina, inhibidores de VEGF y antimetabolitos tales como metotrexato. Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con un derivado de taxano, un complejo de coordinación de platino, un análogo de nucleósido, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa, o un inhibidor de la aromatasas). También se pueden administrar conjuntamente tratamientos de radiación con un compuesto de la presente invención para el tratamiento de cánceres.
- 50

- Los compuestos de la invención también se pueden administrar conjuntamente con compuestos que sean útiles para el tratamiento de una enfermedad trombolítica, enfermedad cardíaca, apoplejía, etc., (p.ej., aspirina, estreptocinasa, activador del plasminógeno tisular, urocinasa, anticoagulantes, fármacos antiplaquetarios (p.ej., PLAVIX®; bisulfato de clopidogrel), una estatina (p. ej., LIPITOR® (atorvastatina de calcio), ZOCOR® (simvastatina), CRESTOR® (rosuvastatina), etc.), un beta-bloqueante (p. ej. atenolol), NORVASC® (besilato de amlodipina) y un inhibidor de ACE (p. ej., Accupril® (hidrocloruro de quinapril), lisinopril, etc.).
- 55

- Los compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente también para el tratamiento de hipertensión con compuestos tales como inhibidores de ACE, agentes reductores del nivel de lípidos tales como estatinas, LIPITOR® (atorvastatina de calcio), bloqueantes de canal de calcio tales como NORVASC® (besilato de amlodipina). Los compuestos de la presente invención se pueden usar también en combinación con fibratos, beta-bloqueantes,
- 60
- 65 inhibidores de NEPI, antagonistas del receptor 2 de angiotensina e inhibidores de la agregación plaquetaria.

Para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo artritis reumatoide, los compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con agentes tales como inhibidores de TNF- α tales como anticuerpos monoclo-

nales anti-TNF α (tales como REMICADE[®], CDP-870 y HUMIRA[™] (adalimumab) y moléculas de fusión de receptor de TNF-inmunoglobulina (tales como ENBREL[®]), inhibidores de IL-1, antagonistas de receptor de o IL-1R α soluble (p. ej. KINERET[™] o inhibidores de ICE), agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), piroxicam, diclofenaco, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, ibuprofeno, fenamatos, ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazolonas, fenilbutazona, aspirina, inhibidores de COX-2 (tales como CELEBREX[®] (celecoxib), VIOXX[®] (rofecoxib), BEXTRA[®] (valdecoxib) y etoricoxib, inhibidores de metaloproteasa (preferiblemente inhibidores selectivos de MMP-13), NEUROTIN[®], pregabalina, metotrexato a dosis baja, leflunomida, hidroxiclorocina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral.

Los compuestos de la invención se pueden administrar conjuntamente con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de la osteoartritis. Los agentes adecuados para ser usados en combinación incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos estándar (en adelante AINE) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib, analgésicos y terapias intraarticulares tales como corticosteroides y ácidos hialurónicos tales como hialgan y synvisc.

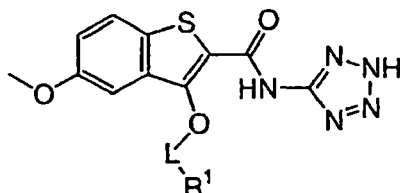
Los compuestos de la invención también se pueden administrar conjuntamente con agentes antivirales tales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir, y compuestos antisépticos tales como Valant.

Los compuestos de la invención se pueden administrar conjuntamente además con agentes del SNC tales como antidepresivos (tales como sertralina), fármacos anti-parkinsonianos (tales como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de óxido nítrico sintasa neuronal), y fármacos anti-Alzheimer tales como donepezilo, tacrina, NEUROTIN[®], pregabalina, inhibidores de COX-2, propentofina o metrifonato.

Los compuestos de la presente invención, adicionalmente, se pueden administrar conjuntamente con agentes antiosteoporóticos tales como EVISTA[®] (hidrocloruro de raloxifeno), droloxifeno, lasofoxifeno o fosamax y agentes inmunodepresores tales como FK-506 y rapamicina.

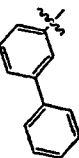
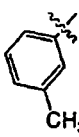
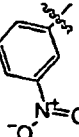
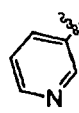
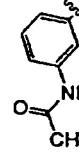
Ejemplos

Ejemplos A.1-A.16

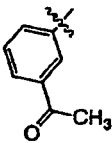
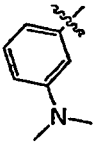
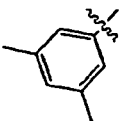
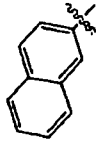
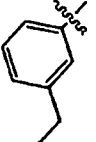


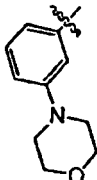
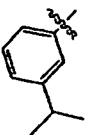
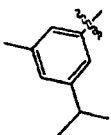
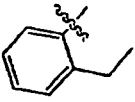
Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
A.1		368,2	16,10 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H)
^a ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)			

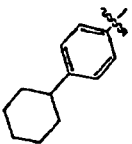
ES 2 285 462 T3

Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
A.2		444,3	16,10 (s, 1H), 11,81 (s, 1H), 8,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,40 (m, 6H), 7,23 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H)
A.3		382,2	16,09 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 8,01 (d, J = 11,6, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,81 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)
A.4		413,2	16,09 (s, 1H), 12,16 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,79 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,4, 1H), 3,89 (s, 3H)
A.5		369,2	16,12 (s, 1H), 12,09 (s, 1H), 8,45 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,30 (t, J = 3 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 2,4, 9,2, 1H), 6,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,68 (s, 1H)
A.6		425,2	16,09 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 6,71 (dd, J = 8 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,96 (s, 3H)

ES 2 285 462 T3

Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
A.7		408,2 (M-1)	16,00 (s, 1H), 11,97 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,26 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,52 (s, 3H)
A.8		411,2	11,61 (s, 1H), 8,99 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 4, 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,84 (s, 6H)
A.9		396,1	16,08 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 2,0, 9,2$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,18 (s, 6H)
A.10		418,1	16,08 (s, 1H), 11,88 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, 8,0 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,59 (s, 3H)
A.11		396,1	16,10 (s, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,53 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)

Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
A.12		453,1	16,10 (s, 1H), 11,65 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 2,6, 9,0$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,73 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 1,8, 8,4$ Hz, 1H), 6,30 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 3,65 (m, 7H), 3,02 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H)
A.13		410,1	16,08 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,05 (s; 1H), 6,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 1,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H)
A.14		424,1	16,06 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,82 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H)
A.15		396,1	16,12 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,91 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)

Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
A.16		450,1	16,10 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (m, 3H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 1,70 (m, 5H), 1,18-1,36 (m, 5H)
^a ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)			

Intermedio 1

Cloruro de 3-cloro-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carbonilo

Se disolvió ácido metoxicinámico (15,0 g, 84,3 mmol) en una mezcla de piridina (0,643 ml, 7,96 mmol), DMF (6,16 ml, 80,0 mmol) y clorobenceno (105 ml) en un matraz de fondo redondo purgado con argón equipado con un condensador de reflujo. Se añadió cloruro de tionilo (31,4 ml, 430 mmol) a la mezcla mediante una jeringuilla. Se agitó la reacción y se calentó a reflujo vigoroso durante 48 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y después se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (~40 ml) y después se diluyó con un exceso de hexanos. Se concentró la dilución hasta aproximadamente la mitad del volumen, dando un precipitado. Se filtró el precipitado sólido, se recogió y se secó a vacío, proporcionando cloruro de 3-cloro-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carbonilo (Intermedio 1, 9,8 g, 45% de rendimiento) en forma de un sólido naranja. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,2, 11H), 7,26 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

Intermedio 2

Éster fenílico del ácido 3-cloro-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Se agitó el Intermedio 1 (9,8 g, 38 mmol) con fenol (17,7 g, 189 mmol), piridina (~6 ml) y 4-dimetilaminopiridina (400 mg, 3,3 mmol) en CH₂Cl₂ (47 ml) a temperatura ambiente en atmósfera ambiental durante 6 horas. Se concentró la mezcla de reacción. Se disolvió el residuo en AcOEt (acetato de etilo), se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% seguido de un lavado con salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice [CH₂Cl₂/hexanos (1:4)], dando éster fenílico del ácido 3-cloro-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (Intermedio 2, 7,879 g, 66% de rendimiento) en forma de un sólido. EM: M+1= 319,1 (APCI). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 4H), 3,94 (s, 3H).

Intermedio 3

Éster fenílico del ácido 3-cloro-5-metoxi-1-oxobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Se añadió gota a gota mediante jeringuilla H₂O₂ ac. al 30% (6,4 ml, 56,6 mmol) a 0°C a una disolución agitada del Intermedio 2 (6,00 g, 18,9 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y ácido trifluoroacético (20 ml). Se agitó la reacción a 0°C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se enfrió de nuevo la mezcla a 0°C y después se añadió gota a gota a una disolución acuosa sat. de bisulfito de sodio a 0°C. Se extrajo la mezcla inactivada varias veces con AcOEt. Se lavaron los extractos con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice [AcOEt/hexanos (1:4 después 2:3)], dando éster fenílico del ácido 3-cloro-5-metoxi-1-oxobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (intermedio 3, 3,01 g, 48% de rendimiento) en forma de un sólido. EM: M+1= 335,1 (APCI). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,22 (dd, 2,44, 8,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H). Microanálisis (C₁₆H₁₁O₄SCl): calculado: C, 57,40; H, 3,31; N, 0,00. Encontrado: C, 57,39; H, 3,16, N, <0,05.

Intermedio 4

Éster fenílico del ácido 5-metoxi-1-oxo-3-fenoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

- Se añadió hidruro de sodio (0,0237 g, 0,988 mmol) a una disolución agitada de fenol (0,102 g, 1,09 mmol) en dioxano (2 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos, y después se añadió gota a gota a una mezcla heterogénea del Intermedio 3 (0,300 g, 0,898 mmol) en dioxano (2 ml). La mezcla se volvió homogénea. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se inactivó con agua. Se extrajo la mezcla varias veces con AcOEt. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de Celite y se concentraron. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice [AcOEt/CH₂Cl₂ (1:49 después 1:20)], dando éster fenílico del ácido 5-metoxi-1-oxo-3-fenoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (Intermedio 4, 0,167 g, 47% de rendimiento) en forma de un cristal transparente. EM: M+1= 393,2 (APCI). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,28 (m, 9H), 6,95 (m, 3H), 3,80 (s, 3H). Anal. calc. para C₂₂H₁₆O₅S : C, 67,33; H, 4,11; N, 0,00. Encontrado: C, 67,02; H, 4,14, N, <0,05.

Intermedio 5

Éster fenílico del ácido 5-metoxi-3-fenoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

- Se añadió yoduro de sodio (0,180 g, 1,20 mmol) a una disolución agitada del Intermedio 4 (0,157 g, 0,400 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se enfrió a 0°C en un baño de hielo-agua. Se añadió clorotrimetilsilano (0,101 ml, 0,800 mmol) mediante jeringuilla. Se retiró el baño de hielo-agua y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con tiosulfato de sodio ac. al 10% (~40 ml) y se extrajo varias veces con AcOEt. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de Celite y se concentraron. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice [5% de AcOEt-hexanos], dando éster fenílico del ácido 5-metoxi-3-fenoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (intermedio 5, 0,126 g, 84% de rendimiento). EM: M+1= 377,2 (APCI). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J= 9,0, 1H), 7,31 (m, 5H), 7,20 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,99 (m, 3H), 3,70 (s, 3H).

Intermedio 6

Ácido 5-metoxi-3-fenoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

- Se agitó el Intermedio 5 (0,120 g, 0,319 mmol) con LiOH ac. 1,0 M (0,638 ml, 0,638 mmol), MeOH (0,25 ml) y THF (2,25 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con bicarbonato sódico acuoso saturado y se lavó dos veces con dietiléter. Se acidificó la porción acuosa con HCl 1 N. Se extrajo después la parte acuosa acidificada varias veces con AcOEt. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de Celite y se concentraron, dando ácido 5-metoxi-3-fenoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (intermedio 6, 0,091 g, 95% de rendimiento). EM: M+1= 301,1 (APCI). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,84 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H).

Ejemplo A.1.

- (2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-3-fenoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

- Se agitó el Intermedio 6 (0,086 g, 0,29 mmol) con carbonildimidazol (0,097 g, 0,60 mmol) en THF recién destilado (6 ml) en un matraz purgado con argón a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió 5-aminotetrazol (0,056 g, 0,66 mmol) y se agitó la reacción a reflujo vigoroso durante 5 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y después se diluyó con H₂O (~15 ml). Se añadió gota a gota HCl 1N hasta que precipitó un sólido. Se filtró el sólido y se lavó con H₂O. Se recogió el material de torta y se purificó mediante cromatografía HPLC a escala preparativa, dando (2H-tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-3-fenoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (ejemplo A.1, Intermedio 7, 0,0062 g, 6% de rendimiento). EM: M+1= 368,2 (APCI). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 16,10 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,01 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,81 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H).

Se sintetizaron los compuestos del título de los Ejemplos A.2 a A.8 de manera análoga al Ejemplo A.1, reemplazando el fenol en la síntesis del intermedio 4 por un fenol u otro alcohol apropiadamente sustituido (p. ej., piridinol).

Ejemplo A.2.

- (2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(bifenil-3-iloxi)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo A.3.

- (2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-3-m-toliloxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

ES 2 285 462 T3

Ejemplo A.4.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-3-(3-nitrofenoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

5 Ejemplo A.5.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-3-(piridin-3-iloxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo A.6.

10 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-acetilaminofenoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo A.7.

15 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-acetilfenoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo A.8.

20 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-dimetilaminofenoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Intermedio 8

25 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-cloro-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Se mantuvo a reflujo e Intermedio 1 (2,00 g, 7,69 mmol) con 5-aminotetrazol (0,719 g, 8,46 mmol) y trietilamina (1,22 ml, 8,80 mmol) en acetonitrilo (38 ml) durante 90 minutos. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y precipitó un sólido. Se filtró la mezcla y se aclaró la torta con acetonitrilo y dietiléter. Se secó la torta a vacío, dando *(2H-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-cloro-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico* (Intermedio 8, 1,72 g, 72% de rendimiento). EM: M+1 = 310,1 (APCI). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 16,29 (s, 1H), 12,59 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

Intermedio 9

35 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-cloro-5-metoxi-1-oxobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Se añadió gota a gota mediante jeringuilla H₂O₂ ac. al 30% (3,75 ml, 33,1 mmol) a 0°C a una disolución agitada del Intermedio 8 (5,12 g, 16,6 mmol) en CH₂Cl₂ (26 ml) y ácido trifluoroacético (26 ml). Se agitó la reacción a 0°C durante 10 minutos y después a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se enfrió de nuevo la mezcla a 0°C y después se añadió gota a gota a una disolución ac. saturada de bisulfito de sodio a 0°C. Precipitó un sólido y se filtró. Se aclaró la torta con H₂O y después se lavó a vacío, dando *(2H-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-cloro-5-metoxi-1-oxobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico* (Intermedio 9, 4,89 g, 91% de rendimiento). EM: M+1 = 326,1 (APCI). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 16,31 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 3,93 (s, 3H).

45 Intermedio 10

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3,5-dimetilfenoxi)-5-metoxi-1-oxobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Se mezcló el intermedio 9 (0,200 g, 0,615 mmol) con 3,5-dimetilfenol (0,090 g, 0,738 mmol) en dioxano (6 ml). Se añadió hidruro de sodio (0,0389 g, 1,62 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una hora y después se concentró a vacío. Se suspendió el concentrado en dietiléter (~15 ml) y ácido acético (~0,5 ml) y después se filtró. Se aclaró la torta con dietiléter. Se recogió la torta, se disolvió en un mínimo de acetonitrilo y se trituró con H₂O. Se filtró el sólido resultante, se aclaró con H₂O y se secó a vacío, dando *(2H-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3,5-dimetilfenoxi)-5-metoxi-1-oxobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico* (Intermedio 10, 0,093 g, 37% de rendimiento). EM: M+1 = 412,1 (APCI). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 15,71 (s, 1H), 12,26 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,11 (s, 6H).

Ejemplo A.9

60 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3,5-dimetilfenoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Se mezcló *(2H-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3,5-dimetilfenoxi)-5-metoxi-1-oxobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico* (0,089 g, 0,22 mmol) con agitación con yoduro de sodio (0,098 g, 0,65 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se añadió clorotrimetilsilano (0,051 ml, 0,43 mmol) mediante jeringuilla. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 minutos y después se inactivó con tiosulfato de sodio acuoso al 10% hasta que se disipó el color rojo. Se diluyó la reacción inactivada con H₂O hasta que precipitó un sólido. Se filtró el sólido y se secó a vacío, dando *(2H-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3,5-dimetilfenoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico* (Ejemplo A.9, Intermedio 11) con rendimiento cuantitativo. EM: M+1 = 396,1 (APCI). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO)

ES 2 285 462 T3

δ 16,08 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,01 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J=2,0, 9,2$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,18 (s, 6H).

Se sintetizaron los compuestos del título de los ejemplos A.10 a A.16 de manera análoga a la del ejemplo A.9, reemplazando el 3,5-dimetilfenol por un fenol u otro alcohol apropiadamente sustituido (p. ej., naftalen-2-ol).

Ejemplo A. 10.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-3-(naftalen-2-iloxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo A.11.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-etilfenoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo A.12.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-3-(3-morfolin-4-ilfenoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo A.13.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-isopropilfenoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo A.14.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-isopropil-5-metilfenoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

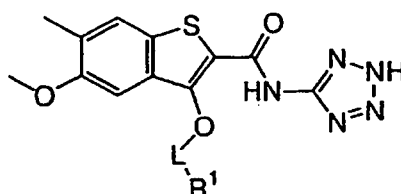
Ejemplo A.15.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(2-etilfenoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo A.16.

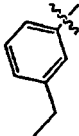
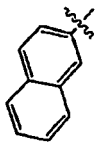
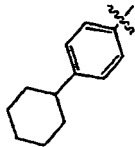
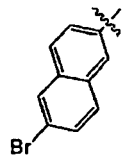
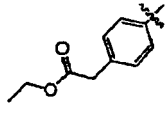
(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplos B.1-B.75

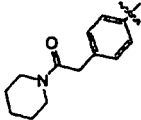
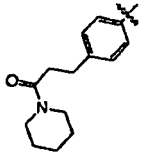
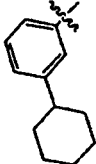
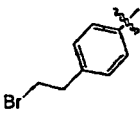
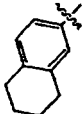


Ej .	-L-R¹	EM (M+1)	RMN ^a
B.1		382,1	δ 16,12 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,33 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,08 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)

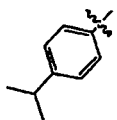
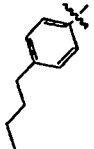
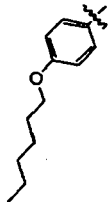
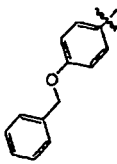
ES 2 285 462 T3

Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
B.2		410,1	16,08 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,22 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,53 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
B.3		432,0	16,03 (s, 1H), 11,79 (s, 1H), 7,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,56 (s, 3H)
B.4		464,1	16,05 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,68 (m, 5H), 1,27 (m, 5H)
B.5		509,9	16,01 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)
B.6		468,0	16,08 (s, 1H), 11,65 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,02 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,59 (s, 5H), 2,25 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

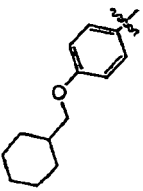
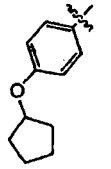
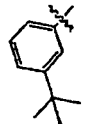
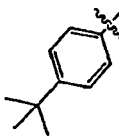
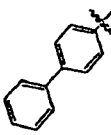
ES 2 285 462 T3

Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
B.7		507,1	16,05 (s, 1H), 11,65 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 3,61 (s, 5H), 3,37 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,24-1,47 (m, 6H)
B.8		521,1	16,05 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,33-1,49 (m, 6H)
B.9		464,1	16,05 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80 dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,66 (m, 5H), 1,27 (m, 5H)
B.10		488,0	16,05 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 3,68 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,06 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H)
B.11		436,1	16,10 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,76 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,61 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,65 (m, 4H)

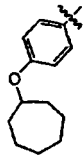
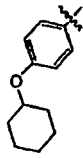
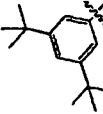
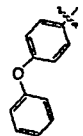
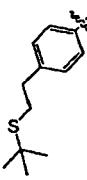
ES 2 285 462 T3

Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
B.12		424,1	16,10 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 6H)
B.13		438,1	16,05 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
B.14		482,1	16,10 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,87 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,27 (m, 6H), 0,84 (t, J = 6,8 Hz, 3H)
B.15		488,1	16,15 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 1,84 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,02 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)

ES 2 285 462 T3

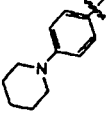
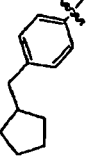
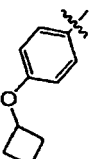
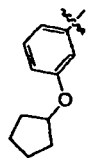
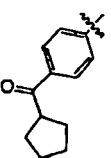
Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
B.16		494,1	16,10 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,73 (s, 1H), 3,69 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,69 (m, 6H), 1,62 (m, 3H), 0,99 (m, 2H)
B.17		466,1	16,10 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,708 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,60 (m, 6H)
B.18		438,1	16,05 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,74 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,21 (s, 9H)
B.19		438,1	16,10 (s, 1H), 11,57 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,21 (s, 9H)
B.20		458,0	16,07 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,25 (s, 3H)

ES 2 285 462 T3

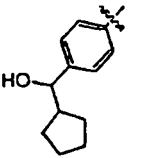
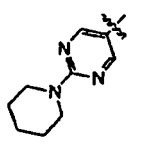
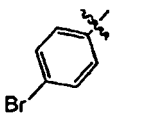
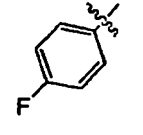
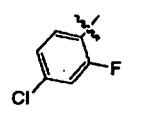
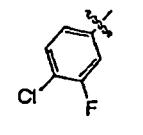
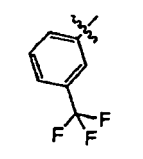
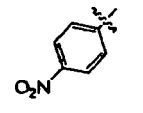
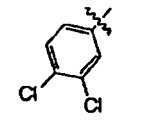
Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
B.21		494,1	16,10 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,29-1,71 (m, 10H)
B.22		480,1	16,08 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,47 (m, 1H), 1,31 (m, 5H)
B.23		494,2	16,03 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,18 (s, 18H)
B.24		474,2	16,08 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,06 (m, 5H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,25 (s, 3H)
B.25		498,2	16,07 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,71 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,65 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,20 (s, 9H)

Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
B.26		478,2	16,07 (s, 1H), 11,57 (s, -1H), 7,83 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,22-1,48 (m, 8H), 1,05 (s, 3H)
B.27		492,2	16,10 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 0,67-1,70 (m, 15H)
B.28		478,2	16,10 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,67 (m, 5H), 1,30 (m, 5H)
B.29		478,2	16,07 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,68 (m, 5H), 1,25 (m, 5H)
B.30		486,2	16,10 (s, 1H), 11,61 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,16 (m, 7H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,10 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,50 (d, J = 7,2 Hz, 3H)

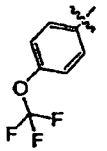
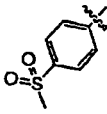
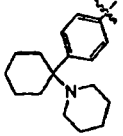
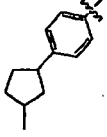
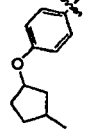
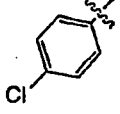
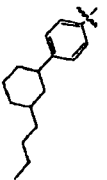
ES 2 285 462 T3

Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
B.31		465,2	7,80 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 3,60 (m, 3H), 3,45 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,82 (m, 4H), 1,58 (m, 2H)
B.32		464,2	16,10 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,88 (d, J = 27,6 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,53 (m, 6H), 1,09 (m, 2H)
B.33		452,2	16,10 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,59 s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,58 (m, 1H)
B.34		466,3	16,10 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,19 (t, 8,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,58 (m, 3H), 4,73 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,61 (m, 6H)
B.35		478,2	

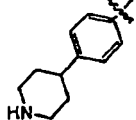
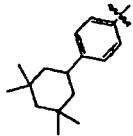
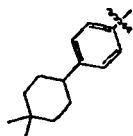
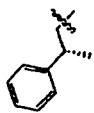
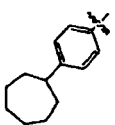
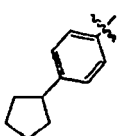
ES 2 285 462 T3

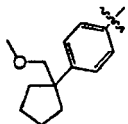
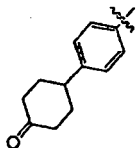
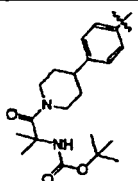
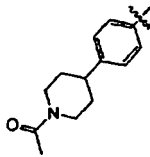
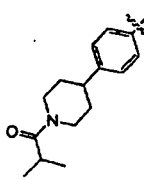
Ej.	$-L-R^1$	EM (M+1)	RMN ^a
B. 36		478, 2 (M-1)	
B. 37		467, 1	
B. 38		460, 0	
B. 39		400, 1	
B. 40		434, 0	
B. 41		434, 0	
B. 42		450, 1	
B. 43		427, 0	
B. 44		450, 0	

ES 2 285 462 T3

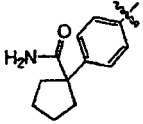
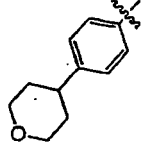
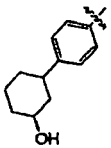
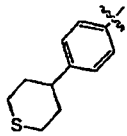
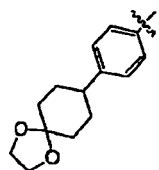
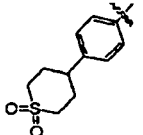
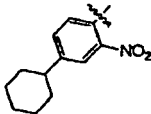
Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
B.45		466,0	
B.46		383,0	
B.47		460,0	
B.48		547,2	
B.49		464,2	
B.50		480,2	
B.51		416,1	
B.52		518 (M-1)	11,55 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,70 (m, 4H), 1,45-1,05 (m, 11H), 1,00-0,75 (m, 4H)

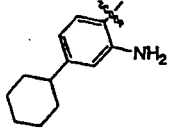
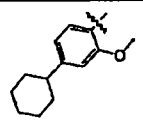
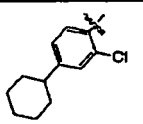
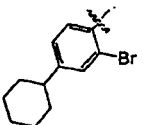
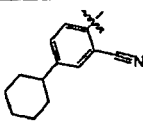
ES 2 285 462 T3

Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
B.53		463 (M-1)	8,50 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,30 (m, 3H), 2,92 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,68 (m, 2H)
B.54		518 (M-1)	(CDCl ₃) 7,50 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,38 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,80 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,43 (m, 6H), 1,03 (s, 6H), 0,83 (s, 6H)
B.55		490 (M-1)	16,06, 11,57 (s a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,70 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,60-1,20 (m, 8H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H)
B.56		429 (M-1)	(CDCl ₃) 7,75 (s, 1H), 7,39 (d, 12H), 7,25 (t, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,47 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,38 (d, 3H)
B.57		476 (M-1)	7,83 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,80-1,40 (m, 12H).
B.58		448 (M-1)	7,84 (s, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,95 (M, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,42 (m, 2H)

Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
B.59		492 (M-1)	(CDCl ₃) 7,55 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,45 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,00-1,83 (m, 8H)
B.60		476 (M-1)	7,84 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,80 (m, 2H),
B.61		648 (M-1)	
B.62		505 (M-1)	7,85 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,07 (t, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,35 (m, 1H),
B.63		533 (M-1)	7,86 (1H), 7,22 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,06 (t, 1H), 2,86 (7 línea m, 1H), 2,73 (tt, -1H), 2,50 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 2H), 0,97 (t, 6H)

ES 2 285 462 T3

Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
B. 64		491 (M-1)	7,83 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,60-1,43 (m, 8H)
B. 65		464 (M-1)	(CDCl ₃) 13,23 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,75 (m, 4H).
B. 66		478 (M-1)	
B. 67		480 (M-1)	7,86 (s, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,80-2,25 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,63 (m, 2H)
B. 68		520 (M-1)	
B. 69		512 (M-1)	
B. 70		509, 3	

Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
B. 71			RMN (DMSO, 400MHz): 7,77 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,54 (m, 2H), 6,31 (d, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,69 (m, 5H), 1,28 (m, 5H),
B. 72		494,2	
B. 73		498,1	
B. 74		542,1	
B. 75		489,1	
^a ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)			

Ejemplo B.1.

Se sintetizó la (2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-fenoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico de manera análoga al Ejemplo A.1 con las siguientes excepciones:

Se substituyó por ácido 3-metoxi-4-metilcinámico el ácido metoxicinámico (véase la síntesis del Intermedio 1 anteriormente). Se sintetizó el ácido 3-metoxi-4-metilcinámico del modo siguiente:

Intermedio 12

Ácido 3-metoxi-4-metilcinámico

Se preparó el material de partida ácido 3-(3-metoxi-4-metilfenil)acrílico según la siguiente reacción: Se mantuvo a reflujo 3-metoxi-4-metilbenzaldehído (20,0 ml, 137 mmol) con ácido malónico (27,2 g, 206 mmol) en una mezcla de piperidina (6 ml) y piridina (200 ml) durante 2,5 horas. Se concentró la mezcla a la mitad del volumen. Se añadieron H₂O (~20 ml) y HCl 1 N (~6 ml), dando un precipitado sólido. Se filtró el sólido y se aclaró con HCl 1 N, después con H₂O y después se secó a vacío, dando ácido 3-metoxi-4-metilcinámico (Intermedio 12) con rendimiento cuantitativo. EM: M+1= 193,1 (APCI). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, *J*= 16 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,83 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 6,31 (d, *J*= 15,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

En una reacción análoga a la síntesis del Intermedio 2, se substituyeron por isopropanol y trietilamina el fenol y la piridina, respectivamente, proporcionando el éster isopropílico en lugar del éster fenílico del Intermedio 2.

ES 2 285 462 T3

El resto de las etapas de la síntesis de B.1 se llevaron a cabo de manera análoga al Ejemplo A.1 hasta la etapa de acoplamiento con 5-aminotetrazol. La etapa de acoplamiento final con 5-aminotetrazol se llevó a cabo en las siguientes condiciones: Se disolvió ácido 5-metoxi-6-metil-3-fenoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0,379 g, 1,21 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (6 ml) en un matraz purgado con argón. Se añadieron una gota catalítica de DMF seguido de cloruro de oxalilo (0,158 ml, 1,82 mmol) mediante una jeringuilla. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron acetonitrilo (6 ml) y después 5-aminotetrazol (0,155 g, 1,82 mmol) y trietilamina (0,506 ml, 3,64 mmol). Se agitó la reacción a reflujo durante 30 minutos y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con H₂O y se acidificó con HCl 1N hasta que precipitó un sólido. Se filtró el sólido y se aclaró con H₂O. Se suspendió la torta de filtrado en un mínimo de MeOH y se filtró de nuevo a vacío, dando (2H-tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-fenoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo B.1, Intermedio 13, 0,299 g, 65% de rendimiento). EM: M+1= 382,1 (APCI). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 16,12 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo B.2.

Se sintetizó la (2H-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-etilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico de manera análoga al Ejemplo A.9, partiendo del Intermedio 12 y reemplazando el 3,5-dimetilfenol por 3-etilfenol.

Se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos B.3 y B.5-B.35 de manera análoga al Ejemplo B.2, reemplazando el 3-etilfenol por un fenol u otro alcohol apropiadamente sustituido.

Se sintetizaron los compuestos del título de los Ejemplos B.4 y B.36-B.75 de manera análoga al Ejemplo B.1, reemplazando el fenol en forma de R¹-L-OH por un fenol u otro alcohol apropiadamente sustituido.

Ejemplo B.3.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-(naftaleno-2-iloxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.4.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclo-exilenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.5.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(6-bromonaftalen-2-iloxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.6.

Éster etílico del ácido {4-[5-metoxi-6-metil-2-(2H-tetrazol-5-ilcarbamoil)benzo[b]tiofeni-3-iloxi]fenil}acético

Ejemplo B.7.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-[4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletil)fenoxi]benzo[b]-tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.8.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-[4-(3-oxo-3-piperidin-1-ilpropil)fenoxi]benzo[b]-tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.9.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-ciclo-hexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.10.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[4-(2-bromoetil)fenoxi]-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.11.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)benzo[b]-tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.12.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-isopropilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

ES 2 285 462 T3

Ejemplo B.13.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-butifenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

5 Ejemplo B.14.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-hexiloxifenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.15.

10 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-benciloxifenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.16.

15 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilmetoxifenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.17.

20 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclopentiloxifenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.18.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-terc-butilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

25 Ejemplo B.19.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-terc-butilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.20.

30 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(bifenil-4-iloxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.21.

35 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-cicloheptiloxifenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.22.

40 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexiloxifenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.23.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3,4-di-terc-butilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

45 Ejemplo B.24.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-(4-fenoxifenoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.25.

50 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[4-(2-terc-butilsulfaniletíl)fenoxi]-5-metoxi-6-metilbenzo[b]-tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.26.

55 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-[4-(1-metilciclohexil)fenoxi]benzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.27.

60 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[4-(1,4-dimetilciclohexil)fenoxi]-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.28.

65 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexil-2-metilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.29.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexil-3-metilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

5 Ejemplo B.30.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-[4-(1-feniletil)fenoxi]benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.31.

10

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-(4-piperidin-1-ilfenoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.32.

15

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclopentilmetilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.33.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclobutoxifenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

20

Ejemplo B.34.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-ciclopentiloxifenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

25

Ejemplo B.35.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-benzoilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (Intermedio 14)

Ejemplo B.36.

30

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[(4-hidroxifenilmetil)fenoxi]-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Se añadió borohidruro de sodio (0,0055 g, 0,146 mmol) a una disolución del Intermedio 14 (0,058 g, 0,12 mmol) en metanol (0,6 ml) y THF (0,1 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se inactivó con HCl ac. 1 N (~1 ml). Se diluyó la disolución inactivada con H₂O (~5 ml). Se filtró el precipitado sólido resultante, se aclaró con H₂O y se secó a vacío, dando (2H-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[(4-hidroxifenilmetil)fenoxi]-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0,057 g, 98% de rendimiento).

35

Ejemplo B.37.

40

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-(4-piperidin-1-ilpirimidin-5-iloxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.38.

45

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-bromofenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.39.

50

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-fluorofenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.40.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-cloro-2-fluorofenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

55

Ejemplo B.41.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

60

Ejemplo B.42.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-(3-trifluorometilfenoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.43.

65

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-(4-nitrofenoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

ES 2 285 462 T3

Ejemplo B.44.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3,4-diclorofenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

5 Ejemplo B.45.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-(4-trifluorometoxifenoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.46.

10 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-(piridin-3-iloxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.47.

15 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-metanosulfonilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.48.

20 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[4-(ciclohexilpiperidin-1-ilmetil)fenoxi]-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.49.

25 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-[4-(3-metilciclopentil)fenoxi]benzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.50.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-[4-(3-metilciclopentiloxi)fenoxi]benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

30 Ejemplo B.51.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-clorofenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.52.

35 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[4-(3-butilciclohexil)fenoxi]-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.53.

40 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-(4-piperidin-4-ilfenoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.54.

45 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-[4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenoxi]benzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.55.

50 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[4-(4,4-dimetilciclohexil)fenoxi]-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.56.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-(2-fenilpropoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

55 Ejemplo B.57.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-cicloheptilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.58.

60 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclopentilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.59.

65 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-3-[4-(1-metoximetilciclopentil)fenoxi]-6-metilbenzo[b]-tiofeno-2-carboxílico*

ES 2 285 462 T3

Ejemplo B.60.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-[4-(4-oxociclohexil)fenoxi]benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

5 Ejemplo B.61.

Éster terc-butílico del ácido [2-(4-{4-[5-metoxi-6-metil-2-(2H-tetrazol-5-ilcarbamoil)benzo[b]-tiofeno-3-iloxi]fenil} piperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]carbámico

10 Ejemplo B.62.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenoxi]-5-metoxi-6-metilbenzo[b]-tiofeno-2-carboxílico

15 Ejemplo B.63.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[4-(1-isobutirilpiperidin-4-il)fenoxi]-5-metoxi-6-metilbenzo[b]-tiofeno-2-carboxílico

20 Ejemplo B.64.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[4-(1-carbamoilciclopentil)fenoxi]-5-metoxi-6-metilbenzo[b]-tiofeno-2-carboxílico

25 Ejemplo B.65.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-[4-(tetrahidropiran-4-il)fenoxi]benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo B.66.

30 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[4-(3-hidroxiciclohexil)fenoxi]-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.67.

35 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-[4-(tetrahidrotiopiran-4-il)fenoxi]benzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.68.

40 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-5-il)fenoxi]-5-metoxi-6-metilbenzo[b]-tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.69.

45 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[4-(1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)fenoxi]-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.70.

50 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-(2-nitro-4-ciclohexilfenoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.71.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(2-amino-4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

55 Ejemplo B.72.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(2-metoxi-4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

60 Ejemplo B.73.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(2-cloro-4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

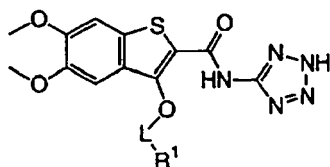
Ejemplo B.74.

65 *(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(2-bromo-4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo B.75.

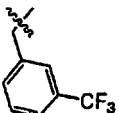
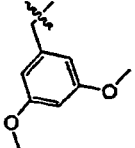
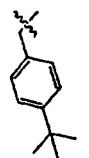
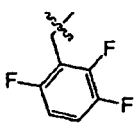
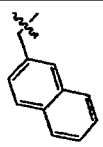
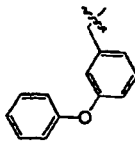
(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(2-ciano-4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplos C.1-C.35

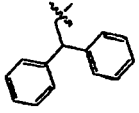
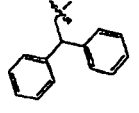
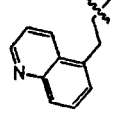
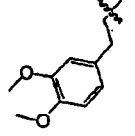
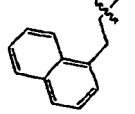
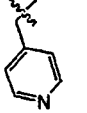
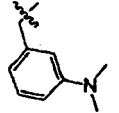
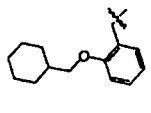
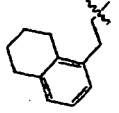
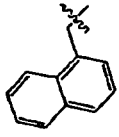


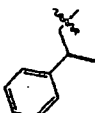
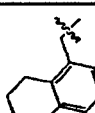
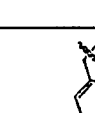
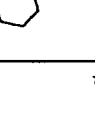
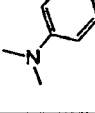
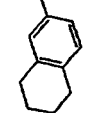
Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	¹ H-RMN ^a o microanálisis o punto de fusión (°C)
C.1		426,2	δ 16,09 (s a, 1H), 11,08 (s a, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,3, 2H), 7,26 (t, J = 7,4, 2H), 7,17 (t, J = 7,3, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,66-4,62 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,17-3,14 (m, 2H)
C.2		492,1	δ 7,62 (s, 1H), 7,36-6,89 (m, H), 5,22 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,76.
C.3		448,2	δ 10,11 (s, 1H), 7,11-7,00 (m, 5H), 5,24 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H)
C.4		488,0	δ 7,57-7,45, (m, 1H), 7,29-7,03 (11H), 6,63 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,59 (s, 3H)

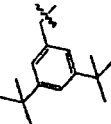
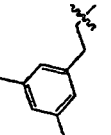
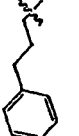
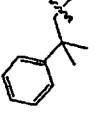
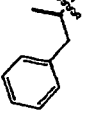
ES 2 285 462 T3

Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	¹ H-RMN ^a o microanálisis o punto de fusión (°C)
C.5		480,1	δ 7,84 (s, 1H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 3H)
C.6		472,1	Microanálisis: Calculado: C, 53,50; H 4,49; N 14,85. Encontrado: C, 53,86; 4,49; 14,56
C.7		468,2	δ 15,90 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,39-7,24 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,08 (s, 9H)
C.8		466,1	10,11 (s, 1H), 7,28-7,03 (m, 3H), 6,78-6,82 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 3H)
C.9		460,2 APCI	Punto de fusión = 204°C
C.10		440,3	
C.11		413,2	
C.12		504,2	

ES 2 285 462 T3

Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	¹ H-RMN ^a o microanálisis o punto de fusión (°C)
C.13		502,3	
C.14		413,2	
C.15		477,3	
C.16		486,3	
C.17		476,3	
C.18		413,2	
C.19		455,3	
C.20		524,3	
C.21		480,2	
C.22		462,3	

Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	¹ H-RMN ^a o microanálisis o punto de fusión (°C)
C.23		440,3	
C.24		466,2	
C.25		496,1	
C.26		524,3	
C.27		469,2	
C.28		466,1	
C.29		440,3	
C.30		494,1	

Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	¹ H-RMN ^a o microanálisis o punto de fusión (°C)
C. 31		524, 2	
C. 32		454, 2	
C. 33		438, 3 (M-1)	
C. 34		454, 3	
C. 35		440, 3	
^a ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)			

Intermedio 16

Éster metílico del ácido 5,6-dimetoxi-3-fenetiloxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Se añadió PS-trifenilfosfina (poliestireno-trifenilfosfina) (1,38 g, 2,23 mmol) a una disolución de éster metílico del ácido 3-hidroxi-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (Intermedio 15, 0,2 g, 0,75 mmol) (preparado como se describe en la patente de EE.UU. No. 3.954.748) en THF (28 ml) en atmósfera de N₂, se agitó la suspensión durante 15 min y después se enfrió a 0°C. Se añadió azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (0,37 ml, 2,35 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 25 min, seguido de la adición de alcohol fenético (0,25 ml, 2,09 mmol). Se agitó la reacción durante 5 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. Se filtró la resina y se lavó alternando dietiléter y cloruro de metileno (3 x 50 ml cada uno). Se concentraron los filtrados resultantes hasta una pasta amarilla brillante bruta (1,04 g) del producto del título, que se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

Intermedio 17

Ácido 5,6-dimetoxi-3-fenetiloxibenzo-[b]tiofeno-2-carboxílico

Se añadió hidróxido de potasio (0,746 g, 13,32 mmol) a una disolución del Intermedio 16 (1,48 mmol) en metanol (42 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo, formando una disolución naranja, y se agitó durante una noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se acidificó la disolución a pH ~ 3 con HCl concentrado, después se diluyó con agua en exceso, obteniéndose un precipitado beis. Se filtró el sólido, se aclaró con agua y se secó, proporcionando 0,489 g del producto del título.

ES 2 285 462 T3

Ejemplo C.1.

(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-fenetiloxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

- 5 Se convirtió el Intermedio 17 en el producto del título (0,0449 g, 73% de rendimiento) de manera análoga a la síntesis del Intermedio 7.

Intermedio 18

10 *Éster metílico del ácido 3-(3-bromobenciloxi)-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

- Se añadió diisopropiletilamina (base de Hunig) (0,097g, 0,75 mmol) al Intermedio 15 (0,2 g, 0,75 mmol) en acetonitrilo (8 ml), seguido de 1-bromo-3-bromometilbenceno (0,19 g, 0,76 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 70°C durante una noche. Se enfrió la mezcla y se repartió entre Et₂O y H₂O. Se separaron las fases y se lavó la fase
15 orgánica con Na₂CO₃ ac. sat., NaCl acuoso saturado y se secó sobre MgSO₄. La recristalización con Et₂O proporcionó 0,08 g (24%) del producto del título. EM: M+1= 437,0 (APCI). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,38-7,0 (m, 3H), 5,51 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,96, (s, 3H), 3,87, (s, 3H).

Intermedio 19

Ácido 3-(3-bromobenciloxi)-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

- Se agitó el Intermedio 18 (0,007 g, 0,16 mmol) con NaOH ac. 1,0 M (0,48 ml, 0,48 mmol), MeOH (5,0 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con bicarbonato sódico acuoso saturado y se lavó
25 dos veces con dietiléter. Se acidificó la porción acuosa con HCl 6 N. Se extrajo el ácido con AcOEt/Et₂O 1:1. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera y se secaron sobre Mg₂SO₄, dando el producto del título (0,03 g, 43% de rendimiento). EM: M-CO₂= 375,9 (APCI). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (s, 1H), 7,36-6,89 (m, 5H), 5,22 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,76.

Ejemplo C.2.

(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-bromobenciloxi)-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

- Se trató el intermedio 19 (0,02 g, 0,05 mmol) en DMF (5 ml) con EDAC HCl (0,011 g, 0,055 mmol), HOBT
35 (0,0074 g, 0,055 mmol) y 5-aminotetrazol (0,006 g, 0,055 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo el producto dos veces con Et₂O/AcOEt 1:1. Se lavaron los extractos orgánicos combinados tres veces con NaCl acuoso saturado y después se secaron. Se recristalizó el producto del título con metanol, proporcionando 0,005 g (20%). Microanálisis: Calc.: C, 46,54; H, 3,29; N, 14,28. Encontrado: C, 46,36;
40 H, 3,26; N, 13,88. EM: M+1= 492,1 (APCI). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (s, 1H), 7,36-6,89 (m, H), 5,22 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,76.

Se sintetizaron los compuestos del título de los Ejemplos C.10-C.35 de manera análoga al Ejemplo C.1, sustituyendo por un alcohol apropiadamente sustituido el alcohol fenetílico como en la síntesis del Intermedio 17.

- 45 Se sintetizaron los Ejemplos C.3-C.9 de manera análoga al Ejemplo C.2, sustituyendo por un bromometilbenceno o bromometilnaftaleno apropiadamente sustituido el 1-bromo-3-bromometilbenceno.

Ejemplo C.3.

50 *(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3,4-difluorobenciloxi)-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo C.4.

55 *(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(bifenil-4-ilmetoxi)-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo C.5.

(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-(3-trifluorometilbenciloxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo C.6.

(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3,5-dimetoxibenciloxi)-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo C.7.

(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-terc-butilbenciloxi)-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

ES 2 285 462 T3

Ejemplo C.8.

(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-(2,3,6-trifluorobenciloxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

5 Ejemplo C.9.

(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-(naftalen-2-ilmetoxi)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo C.10.

10 *(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-((R)-1-metil-2-feniletotoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo C.11.

15 *(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-(piridin-3-ilmetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo C.12.

(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-(3-fenoxibenciloxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

20 Ejemplo C.13.

(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(2,2-difeniletotoxi)-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

25 Ejemplo C.14.

(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-(piridin-2-ilmetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo C.15.

30 *(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-(2-quinolin-5-iletotoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo C.16.

35 *(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo C.17.

(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-(2-naftalen-1-iletotoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

40 Ejemplo C.18.

(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-(piridin-4-ilmetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

45 Ejemplo C.19.

(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-dimetilaminobenciloxi)-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo C.20.

50 *(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(2-ciclohexilmetoxibenciloxi)-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo C.21.

55 *(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-[2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)etoxi]benzo-[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo C.22.

60 *(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-(naftalen-1-ilmetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico*

Ejemplo C.23.

(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-((S)-2-fenilpropoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

65

Ejemplo C.24.

(1*H*-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilmetoxi)benzo[*b*]-tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo C.25.

(1*H*-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-ciclopentiloxibenciloxi)-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo C.26.

(1*H*-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-ciclohexilmetoxibenciloxi)-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo C.27.

(1*H*-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[2-(4-dimetilaminofenil)etoxi]-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo C.28.

(1*H*-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilmetoxi)benzo[*b*]-tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo C.29.

(1*H*-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-((*S*)-1-metil-2-feniletoxi)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo C.30.

(1*H*-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilbenciloxi)-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo C.31.

(1*H*-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3,5-di-*terc*-butilbenciloxi)-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo C.32.

(1*H*-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[2-(3,5-dimetilfenil)etoxi]-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo C.33.

(1*H*-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-(3-fenilpropoxi)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo C.34.

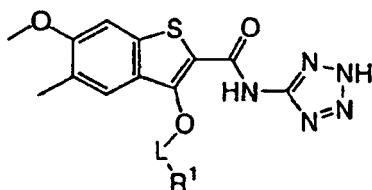
(1*H*-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-(2-metil-2-fenilpropoxi)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo C.35.

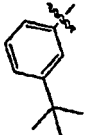
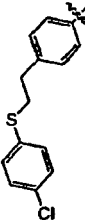
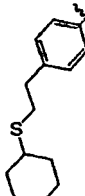
(1*H*-Tetrazol-5-il)amida del ácido 5,6-dimetoxi-3-((*R*)-2-fenilpropoxi)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico

(Tabla pasa a página siguiente)

Ejemplos D.1-D.9



Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
D.1		382,0	
D.2		410,1	
D.3		407,1	
D.4		422,1	
D.5		426	16,06 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,94-7,04 (m, 2H), 6,83-6,91 (m, 2H), 3,94 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,27 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
D.6		438	16,02 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,18 (s, 9H)

Ej.	-L-R ¹	EM (M+1)	RMN ^a
D.7		438	15,99 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,04-7,23 (m, 4H), 6,63 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,17 (s, 9H)
D.9		552,0	
D.10		522,0	

Ejemplo D.1.

Se sintetizó la (2H-tetrazol-5-il)amida del ácido 6-metoxi-5-metil-3-fenoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico de manera análoga al Ejemplo A.1 con las siguientes excepciones: Se preparó el material de partida ácido 3-(3-metil-4-metoxifenil)acrílico (Intermedio 20) a partir de 3-metil-4-metiloxibenzaldehído de manera análoga a la síntesis del Intermedio 12. EM: M+1= 193,1 (APCI). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 16 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Se sintetizaron los Ejemplos D.2 a D.9 de manera análoga al Ejemplo D.1, reemplazando el fenol en forma de R¹-L-OH por un fenol u otro alcohol apropiadamente sustituido.

Ejemplo D.2.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-formil-fenoxi)-6-metoxi-5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo D.3.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-cianofenoxi)-6-metoxi-5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo D.4.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-carbamimidoilfenoxi)-6-metoxi-5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Se burbujeó gas HCl anhidro a través de una disolución enfriada (-78°C) del Ejemplo D.3 (0,034 g, 0,084 mmol) en etanol anhidro (4 ml) durante 5 minutos. Se agitó después la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró. Se agitó después el residuo en NH₃ 2,0 M en etanol (4 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró la mezcla, dando el compuesto del título (0,024 g, 69% de rendimiento). EM: M-1 = 422,1 (APCI).

ES 2 285 462 T3

Ejemplo D.5.

(2*H*-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-etoxifenoxi)-6-metoxi-5-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo D.6.

(2*H*-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-*terc*-butilfenoxi)-6-metoxi-5-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo D.7.

(2*H*-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(3-*terc*-butilfenoxi)-6-metoxi-5-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico

Ejemplo D.8.

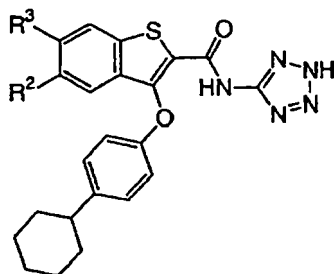
Sal del ácido trifluoroacético de (1*H*-tetrazolil)amida del ácido 3-{4-[3-(4-clorofenil)sulfanilpropil]fenoxi}-6-metoxi-5-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico

Se convirtió el Intermedio 20 en cloruro de 3-cloro-6-metoxi-5-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carbonilo (Intermedio 21) en las mismas condiciones usadas para preparar el Intermedio 1. Se preparó sal del ácido trifluoroacético de (1*H*-tetrazolil)amida del ácido 3-{4-[3-(4-clorofenil)sulfanilpropil]fenoxi}-6-metoxi-5-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo D.8) a partir del Intermedio 21 de manera análoga al Ejemplo A.9, sustituyendo por 4-[2-(4-clorofenilsulfanil)etil]fenol el fenol.

Ejemplo D.9.

Se sintetizó la sal del ácido trifluoroacético de (1*H*-tetrazolil)amida del ácido 3-{4-[3-(4-ciclohexil)sulfanilpropil]fenoxi}-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico de manera análoga al Ejemplo D.8, sustituyendo por 4-(2-ciclohexilsulfaniletil)fenol el 4-[2-(4-clorofenilsulfanil)etil]fenol.

Ejemplos H.1 Y H.2



Ej .	R2	R3	EM (M+1)
H . 1	HO-	CH ₃ -	450, 1
H . 2	CHF ₂ O-	CH ₃ -	500, 1

Ejemplo H.1.

(2*H*-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-hidroxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico

Se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,837 ml, 8,85 mmol) a una disolución con agitación a -78°C de ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (como se prepara en la síntesis del Ejemplo B.4, 0,700 g, 1,77 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (9 ml). Se agitó la reacción a -78°C durante 10 minutos y después a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió más tribromuro de boro (0,800 ml, 8,46 mmol) y se agitó la

ES 2 285 462 T3

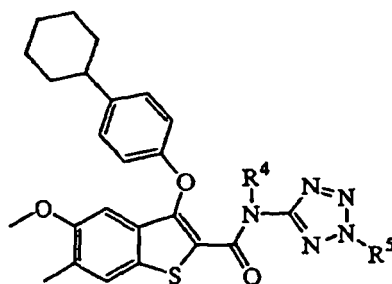
reacción a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se inactivó cuidadosamente la reacción gota a gota con MeOH-H₂O 1:1. Se diluyó la mezcla inactivada con HCl 1 N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂. Se filtraron los extractos y se concentraron. Se disolvió el residuo en un mínimo de CH₂Cl₂ y se trituró con hexanos, dando un precipitado sólido. Se filtró el sólido y se secó, dando ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-hidroxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (Intermedio 21, 0,510 g, 75% de rendimiento). EM: M+1 = 383,1 (APCI). Se acopló el intermedio 21 con 5-aminotetrazol como en la síntesis del Intermedio 13, dando el producto del título.

10 Ejemplo H.2.

(2H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-difluorometoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Se añadió NaOH (1,6 g disueltos en 1,6 ml de H₂O) a una disolución a 0°C del Intermedio 21 (0,310 g, 0,811 mmol) en dioxano (8 ml) en un matraz de tres bocas equipado con un dedo frío enfriado a -78°C. Se condensó clorodifluorometano (~10 ml) en el matraz. Se calentó la reacción a 75°C (con el dedo frío mantenido a -78°C) durante 4 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y después se acidificó con HCl 1 N. Se extrajo la reacción varias veces con AcOEt. Se lavaron los extractos con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de Celite y se concentraron. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (elución en gradiente de 0-100% de acetona-CH₂Cl₂), dando ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-difluorometoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0,202 mg, 57% de rendimiento). EM: M+1 = 433,0 (APCI). Se acopló ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-difluorometoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico con 5-aminotetrazol como en la síntesis del intermedio 13, dando el producto del título.

25 Ejemplos K.1-K.2



Ej.	R ⁴ y R ⁵	EM	Microanálisis o punto de fusión (°C)
K.1	R ⁴ es hidrógeno y R ⁵ es metilo	478,3	Microanálisis: C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₃ S: predicho - C, 62,87; H, 5,70; N, 14,66; O, 10,05; S, 6,71. Encontrado -C, 62,19; H, 5,57; N, 14,38
K.2	R ⁴ es metilo y R ⁵ es hidrógeno	476,2 (M-1)	P.f.: 197-198°C

Ejemplo K.1.

(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Se agitó (2H-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0,400 g, 0,863 mmol, Ejemplo B.4) con diisopropiletilamina (0,420 ml, 2,41 mmol) en diclorometano (6 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió yoduro de metilo (0,096 ml, 1,90 mmol). Se retiró el baño frío y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadieron diisopropiletilamina (0,060 ml) y yoduro de metilo (0,020 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron más diisopropiletilamina (0,060 ml) y yoduro de metilo (0,020 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante otras 18 horas. Se inactivó la reacción con HCl 1 M y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos con H₂O, después salmuera y después se concentraron. Se pasó el producto bruto a través de una columna de gel de sílice con 45% de dietiléter/hexanos. Se concentró el material recogido y se trituró con dietiléter, dando el producto del título (0,070 g, 37% de rendimiento).

Ejemplo K.2.

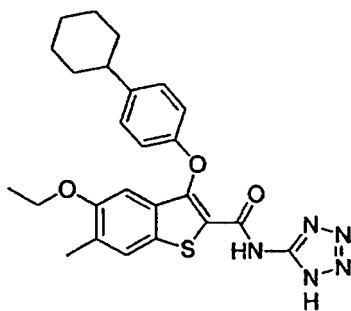
Metil-(2H-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Se convirtió ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (como se prepara en el Ejemplo B.4) en 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metil-N-cianobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida de manera análoga a la reacción de acoplamiento de 5-aminotetrazol del Ejemplo B.1, con la excepción de que se sustituyó por cianamida el aminotetrazol.

Se mantuvo a reflujo 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metil-N-cianobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (0,115 g, 0,273 mmol) con hidruro de sodio (0,008 g, 0,273 mmol) y yoduro de metilo (0,069 ml, 1,37 mmol) en DMF durante 2 horas. Se secó por soplado la reacción bajo una corriente continua de nitrógeno durante 16 horas. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 10% de Et₂O-hexanos → 20% de Et₂O-hexanos), dando 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metil-N-ciano-N-metilbenzo[b]-tiofeno-2-carboxamida (0,110 g, 93% de rendimiento).

Se disolvió 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metil-N-ciano-N-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (0,158 g, 0,364 mmol) en tolueno (5 ml). Se añadieron azida de sodio (0,071 g, 1,09 mmol) y después cloruro de trietilamonio (0,150 g, 1,09 mmol). Se calentó la reacción a reflujo durante 2,5 horas. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, y se diluyó con H₂O. Se añadieron varias gotas de HCl concentrado y se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos con H₂O, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El análisis indicó material de partida no reaccionado residual. Se volvió a someter al producto bruto a condiciones de reacción idénticas, y después se procesó como anteriormente. Se suspendió el producto bruto en un mínimo de MeOH y se filtró. Se aclaró escasamente la torta de filtrado con MeOH. Se recogió el material de torta de filtrado sólido y se secó a alto vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,075 g, 43% de rendimiento).

Ejemplo L.1.



Intermedio 22

Ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-hidroxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Se añadió gota a gota BBr₃ mediante jeringuilla a una disolución enfriada en hielo del ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0,25 g, 0,630 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml). Se agitó la mezcla a 0°C y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 12 horas, se inactivó la reacción mediante la adición de agua (10 ml). Se enfrió la disolución a 0°C y precipitó un sólido. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó en una bomba de alto vacío, dando el producto del título (0,22 g, 95% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. EM: M+1= 365,1 (-OH) (APCI). H¹-RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (s, 3H), 7,50 (s, 1H), 2,71(m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,93-1,68 (m, 4H), 1,56-1,12 (m, 6H).

Intermedio 23

Éster etílico del ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-etoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

- Se añadió yodoetano (0,50 ml, 5,70 mmol) a una disolución con agitación del intermedio 22 (0,22 g, 0,57 mmol) en DMF (20 ml) y carbonato de cesio (0,47 g, 1,43 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 12 horas, se inactivó la reacción mediante la adición de agua (20 ml). Se enfrió la disolución a 0°C y precipitó un sólido. Se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó en una bomba de alto vacío, dando el producto del título (0,24 g, 95% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. EM: M+1= 439,1 (APCI). H¹-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,58 (d, 4H), 7,41 (s, 1H), 4,17 (c, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,96-1,72 (m, 6H), 1,38-1,20 (m, 9H).

Intermedio 24

- Ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-etoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

- Se calentó a reflujo una disolución del intermedio 23 (0,24 g, 0,55 mmol) y KOH (0,30 g, 5,50 mmol) en EtOH (40 ml) durante 2 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (10 ml) y se lavó con dietiléter. Se acidificó la porción acuosa con HCl 1 N. El sólido precipitó tras enfriar, después se filtró, se lavó con agua y se secó en una bomba de alto vacío, dando el producto del título (0,21 g, 95%). EM: M+1= 411,1 (APCI). H¹-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,06 (d, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,83 (c, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,82-1,66 (m, 5H), 1,39-1,17 (m, 8H).

- Ejemplo L.1.

(1H-Tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-etoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

- Se añadió una gota de DMF a una disolución del intermedio 24 (0,15 g, 0,365 mmol) y cloruro de oxalilo (0,13 ml, 1,46 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo resultante con CH₂Cl₂ (20 ml), después se añadieron trietilamina (0,13 ml, 0,91 mmol) y 5-aminotetrazol (0,08 g, 0,91 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 12 horas, se concentró la mezcla a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 ml), después se lavó con HCl 1 N (30 ml), después salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad a presión reducida, dando un aceite que solidificó tras reposo. Se purificó este sólido mediante HPLC prep. (gradiente de 20% de H₂O a 60% de CH₃CN en 1% de TFA), dando el producto del título en forma de un sólido blanco (30 mg, 17%). EM: M+1= 478,1 (APCI). H¹-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,35 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,63 (c, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,82-1,71 (m, 5H), 1,53-1,21 (m, 8H).

- Ejemplo biológico 1

Expresión de la proteína PI3Kγ y protocolo de purificación

- Se coinfectaron células de *Spodoptera frugiperda*, cultivadas en medio ESF921, con baculovirus que expresaba una p101 marcada con glu y baculovirus que expresaba una p110γ marcada con HA a una relación 3:1 de baculovirus de p101 a baculovirus de p110γ. Se cultivaron células Sf9 hasta 1 × 10⁷ células totales/ml en biorreactores de 10 l y se recogieron 48-72 horas después de la infección. Se ensayó después en muestras de células infectadas la expresión de cinasa PI3 con p101/p110γ mediante métodos de inmunoprecipitación y análisis de transferencia Western (véase más adelante).

- Para purificar la PI3Kγ, se vertieron 4 volúmenes de tampón de lisis hipotónico a temperatura ambiente (MgCl₂ 1 mM, DTT 1 mM, EGTA 5 mM, Pefabloc 1 mM, aprotinina 0,5 μM, leupeptina 5 μM, pepstatina 2 μM, E64 5 μM, pH 8) por gramo de pasta celular sobre sedimentos celulares congelados con agitación, después se lisaron en una "bomba" de nitrógeno a 2,76 MPa (599HC T316, Parr Instrument Co, Moline, IL). Se añadió NaCl hasta 150 mM y colato de sodio hasta 1%, y se mezcló durante otros 45 minutos. Se clarificaron los lisados por centrifugación durante 25 minutos a 14.000 rpm. Se cargaron después los lisados sobre perlas de Sepharose con proteína G enlazada con anticuerpo anti-glu (Covance Research Products, Richmond, CA), usando 20 ml de resina/50 g de pasta celular. Se lavó la columna con 15 volúmenes de tampón de lavado (DTT 1 mM, EGTA 0,2 mM, Pefabloc 1 mM, aprotinina 0,5 μM, leupeptina 5 μM, pepstatina 2 μM, E64 5 μM, NaCl 150 mM, 1% de colato de sodio, pH 8). Se eluyó la PI3Kγ con 6 volúmenes de columna de tampón de lavado que contenían 100 μg/ml de un péptido que compite por la unión del marcador glu. Se recogieron las fracciones de columna con la proteína eluida (determinadas tomando lecturas de DO₂₈₀) y se dializaron con EGTA 0,2 mM, DTT 1 mM, Pefabloc 1 mM, leupeptina 5 μM, 0,5% de colato de sodio, NaCl 150 mM y 50% de glicerol, pH 8. Se almacenaron las fracciones a -80°C hasta su uso posterior.

- 65

Ejemplo biológico 2

Expresión de subunidades de la proteína G

- 5 Se coinfectaron células de *Spodoptera frugiperda* con baculovirus que expresaba una β_1 de proteína G marcada con glu y baculovirus que expresaba una β_2 de proteína G a una relación 1:1 de baculovirus de β_1 de proteína G marcada con glu a baculovirus de β_2 de proteína G. Se cultivaron células Sf9 en biorreactores de 10 l, y se recogieron 48-72 horas después de la infección. Se ensayó en muestras de células infectadas la expresión de β_1/β_2 de proteína G mediante análisis de transferencia Western, como se describe más adelante. Se homogenizaron los lisados de las células y se cargaron en una columna de perlas marcadas con glu como en el Ejemplo Biológico 1, competieron fuera de la columna con un péptido glu y se procesaron como se describe en el Ejemplo Biológico 1.

Ejemplo biológico 3

- 15 *Análisis de transferencia Western*

- Se hicieron correr las muestras de proteína en un gel de Tris-glicina al 8% y se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa 45 μ M. Se bloquearon después las transferencias con 5% de albúmina de suero bovino (BSA) y 5% de ovoalbúmina en TBST (Tris 50 mM, NaCl 200 mM, 0,1% de Tween 20, pH 7,4) durante 1 hora a temperatura ambiente, y se incubaron durante una noche a 4°C con anticuerpo primario diluido 1:1000 en TBST con 0,5% de BSA. Los anticuerpos primarios para las subunidades p110 γ , p110 α , p110 β , p85 α , β_1 de proteína G y γ_2 de proteína G se adquirieron en Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA. Los anticuerpos anti-subunidad p101 fueron desarrollados en Research Genetics, Inc., Huntsville, AL, basándose en un antígeno del péptido p101.

- 25 Después de la incubación con el anticuerpo primario, se lavaron las transferencias con TBST y se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente con anticuerpo de cabra anti-conejo conjugado con PRP (peroxidasa de rábano picante) (Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, Número de producto 170-6515), se diluyeron 1:10.000 en TBST con 0,5% de BSA. Se detectaron los anticuerpos con reactivos de detección ECLTM (Amersham Biosciences Corp., Piscataway, Nueva Jersey) y se cuantificaron en un escáner Kodak ISO400F.

- 30 Ejemplo biológico 4

Inmunoprecipitación

- 35 Se descongelaron y lisaron sobre hielo 100 μ l de la pasta celular del Ejemplo Biológico 1 ó 2 con 400 μ l de tampón de lisis hipotónico (Tris 25 mM, DTT 1 mM, EDTA 1 mM, Pefabloc 1 mM, leupeptina 5 μ M, E-64 (Roche) 5 μ M, 1% de Nonidet P40, pH 7,5-8). Se incubó el lisado durante 2 horas a temperatura ambiente con perlas marcadas con glu (Covance Research Products, Cambridge, Inglaterra, número de producto AFC-115P). Se lavaron las perlas 3 veces con tampón de lavado (Tris 20 mM, pH 7,8-8, NaCl 150 mM, 0,5% de NP40) y se eluyó la proteína de las perlas calentando en 2 veces el tampón de muestra (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, Número de producto LC1676).

Ejemplo biológico 5

Ensayo in vitro de cinasa PI3K γ

- 45 Se ensayaron las propiedades inhibitoras de los compuestos de la Tabla 1 en un ensayo *in vitro* de PI3K. En una placa de polipropileno de 96 pocillos, se puntuó cada pocillo con 2 μ l de 50 veces la concentración final deseada del compuesto en DMSO. Se combinaron proteína p101/p110 γ recombinante purificada (0,03 μ g; ~2,7 nM) y las subunidades β_1/γ_2 de proteína G (0,09 μ g; ~57,7 nM) para cada reacción en el tampón de ensayo (HEPES 30 mM, NaCl 100 mM, EGTA 1 mM y DTT 1 mM). Se añadieron ATP y [γ -³²P-ATP] (0,09 μ Ci) a esta mezcla de modo que la concentración final de ATP en la reacción fuera 20 μ M. Se formaron micelas lipídicas sonicando 4,5-difosfato de fosfatidilinositol (PIP₂), fosfatidiletanolamina (PE) y colato de sodio en el tampón de ensayo durante 10 minutos, añadiendo MgCl₂ e incubando sobre hielo durante 20 minutos, para concentraciones finales de PIP₂ 25 μ M, PE 300 μ M, colato de sodio 0,02% y MgCl₂ 10 mM en la reacción. Se iniciaron las reacciones añadiendo volúmenes iguales de lípido y mezcla enzimática en un volumen total de 50 μ l, se dejaron proseguir durante 20 minutos a temperatura ambiente y se detuvieron con 100 μ l de H₃PO₄ 75 mM. Se transfirió el producto lipídico a una placa de filtro de fibra de vidrio y se lavó con H₃PO₄ 75 mM varias veces. Se midió la presencia de producto lipídico radiactivo (PIP₃) añadiendo la mezcla Wallac Optiphase a cada pocillo y contando en un lector de placas Wallac 1450 Trilux (PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA 02118). La IC_{50} para cada compuesto ensayado se da en μ M en la Tabla 1:

60

65

ES 2 285 462 T3

TABLA 1

	No. de ejemplo	CI ₅₀ (μM)
5		
10	A.1	0,250
	A.2	0,400
15	A.3	0,415
	A.4	1,365
20	A.5	1,055
	A.6	0,860
25	A.7	0,170
	A.8	0,215
30	A.9	1,200
	A.10	0,390
35	A.11	0,160
	A.12	0,495
40	A.13	0,099

45

50

55

60

65

ES 2 285 462 T3

	No. de ejemplo	CI ₅₀ (μM)
5	A.14	0,268
10	A.15	0,119
	A.16	0,026
15	B.1	0,027
	B.2	0,018
20	B.3	0,079
	B.4	0,037
25	B.5	0,520
	B.6	0,012
30	B.7	0,028
	B.8	0,033
35	B.9	0,063
	B.10	0,015
40	B.11	0,086
	B.12	0,017
45	B.13	0,031
	B.14	0,365
50	B.15	0,076
	B.16	0,126
55	B.17	0,004
	B.18	0,029
60	B.19	0,009
	B.20	0,077
65		

ES 2 285 462 T3

	No. de ejemplo	CI ₅₀ (μM)
5	B.21	0,043
10	B.22	0,018
	B.23	2,335
15	B.24	0,008
	B.25	0,025
20	B.26	0,067
	B.27	0,125
25	B.28	0,061
	B.29	0,275
30	B.30	0,029
	B.31	0,087
35	B.32	0,036
	B.33	0,007
40	B.34	0,110
	B.35	0,027
45	B.36	0,008
	B.37	0,089
50	B.38	0,016
	B.39	0,018
55	B.40	0,022
	B.41	0,135
60	B.42	0,180
	B.43	0,056
65		

ES 2 285 462 T3

	No. de ejemplo	CI ₅₀ (μM)
5	B.44	0,165
10	B.45	0,017
	B.46	0,120
15	B.47	0,058
	B.48	0,715
20	B.49	0,071
	B.50	0,051
25	B.51	0,061
	B.52	1,310
30	B.53	0,365
	B.54	0,325
35	B.55	0,102
	B.56	0,056
40	B.57	0,040
	B.58	0,035
45	B.59	0,025
	B.60	0,022
50	B.61	0,020
	B.62	0,014
55	B.63	0,011
	B.64	0,009
60	B.65	0,009
65	B.66	0,008

ES 2 285 462 T3

	No. de ejemplo	CI ₅₀ (µM)
5	B.67	0,008
10	B.68	0,008
	B.69	0,004
15	B.70	0,017
	B.71	0,275
20	B.72	0,160
	B.73	0,013
25	B.74	0,012
	B.75	0,006
30	C.1	0,185
	C.2	0,346
35	C.3	3,630
	C.4	2,650
40	C.5	1,617
	C.6	1,523
45	C.7	0,986
	C.8	0,564
50	C.9	0,210
	C.10	1,800
55	C.11	1,480
	C.12	1,155
60	C.13	0,970
	C.14	0,885
65		

ES 2 285 462 T3

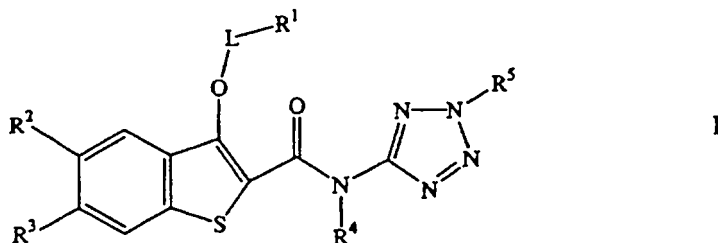
	No. de ejemplo	CI ₅₀ (µM)
5	C.15	0,757
10	C.16	0,740
	C.17	0,715
15	C.18	0,450
	C.19	0,450
20	C.20	0,410
	C.21	0,300
25	C.22	0,290
	C.23	0,255
30	C.24	0,255
	C.25	0,230
35	C.26	0,215
	C.27	0,185
40	C.28	0,185
	C.29	0,145
45	C.30	0,134
	C.31	0,123
50	C.32	0,117
	C.33	0,115
55	C.34	0,084
	C.35	0,042
60	D.1	0,041
65	D.2	0,150

ES 2 285 462 T3

	No. de ejemplo	CI ₅₀ (μM)
5	D.3	0,275
10	D.4	0,388
	D.5	0,235
15	D.6	0,890
	D.7	0,230
20	D.8	2,610
	D.9	0,240
25	H.1	0,028
	H.2	0,230
30	K.1	1,930
	K.2	1,610
35	L.1	0,115
40		
45		
50		
55		
60		
65		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en la que R² y R³ se seleccionan del grupo que consiste en:

- (i) R² es metoxi y R³ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y metoxi;
- (ii) R² es metilo y R³ es metoxi;
- (iii) R² es -O-CHF₂ y R³ es metilo;
- (iv) R² es -OH y R³ es metilo;
- (v) R² es ciclopropiloxi y R³ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y metoxi;
- (vi) R² es -O-CHF₂ y R³ es ciclopropiloxi; y
- (vii) R² es etoxi y R³ es metilo;

en la que R⁴ es H o CH₃;

en la que R⁵ es H o CH₃;

en la que L está ausente o es un alquileo C₁-C₄ o un alquilen C₁-C₄-C(O)-;

en la que R¹ es un fenilo sustituido que está sustituido como en el grupo (a), (b), (c) o (d); o

R¹ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en: naftalenilo, un heteroarilo de 5 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, pirimidinilo, piridinilo, quinolinilo e indanilo, en el que dicho grupo opcionalmente sustituido puede estar sustituido como en (a), (b), (c) o (d);

en el que dichos grupos (a), (b), (c) o (d) son:

- (a) 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

Br, F, Cl, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OCF₃, -SO₂-CH₃, alquilo C₁-C₄, -CH₂CH₂-Br, -CH₂CH₂-S-(*terc*-butilo), O-alquilo C₁-C₆, -C(NH)(NH₂), -NH-C(O)-CH₃, NH₂, N(CH₃)₂, -CH₂-C(O)-O-CH₂CH₃, C(O)-alquilo C₁-C₄ y C(O)H;

- (b) 1 sustituyente de J-R⁸,

en el que J está ausente o es -O-, alquileo C₁-C₄, O-alquileo C₁-C₄, alquilen C₁-C₄-C(O)- o alquilen C₁-C₄-S-, en el que R⁸ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:

fenilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiranilo, un heterocicloalquilo de 5 miembros o un heterocicloalquilo de 6 miembros, que están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

Br, F, Cl, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OCF₃, -SO₂-CH₃, alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₆, -C(NH)(NH₂), NH-C(O)-CH₃, NH₂, N(CH₃)₂, -C(O)-NH₂, C(O)-CH₃, -C(O)-alquilo C₁-C₄, C(O)H y C(O)-C(CH₃)₂-NH-C(O)-O-*terc*-butilo;

(c) 1 sustituyente de Z-R⁹,

en el que Z está ausente o es -O-, -alquilen C₁-C₆, -O-alquilen C₁-C₆, -C(O)- o -CH(OH)-, -alquilen C₁-C₄-S-, -alquilen C₁-C₆-O- o alquilen C₁-C₄-C(O)-; en el que R⁹ es un cicloalquilo C₄-C₇ opcionalmente sustituido con 4 grupos metilo, o 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

=O, Br, F, Cl, -CF₃, -OH, -OCF₃, -SO₂-CH₃, alquilo C₁-C₄, -C(O)-NH₂, CH₂-O-CH₃, piperidinilo y 1,3-dioxolan-2-ilo; y

(d) 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de (a) y 1 sustituyente (b) o (c).

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es metoxi, etoxi o -O-CHF₂ y R³ es metilo.

3. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R¹ es un fenilo sustituido que está sustituido como en el grupo (a), (b), (c) o (d); en el que dichos grupos (a), (b), (c) o (d) son:

(a) 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

Br, F, Cl, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OCF₃, -SO₂-CH₃, alquilo C₁-C₄, -CH₂CH₂-Br, -CH₂CH₂-S-(*terc*-butilo), O-alquilo C₁-C₆, -CH₂-C(O)-O-CH₂CH₃ y C(O)-alquilo C₁-C₄;

(b) 1 sustituyente de J-R⁸,

en el que J está ausente o es -O-, alquilen C₁-C₄, O-alquilen C₁-C₄, alquilen C₁-C₄-C(O)- o alquilen C₁-C₄-S-,

en el que R⁸ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:

piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotio-piranilo, 1,1-dioxohexahidro-1*λ*⁶-tiopirano, que están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

Br, F, Cl, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OCF₃, -SO₂ CH₃, alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₆ y -C(O)-NH₂;

(c) 1 sustituyente de Z- R⁹,

en el que Z está ausente o es -O-, -alquilen C₁-C₆, -O-alquilen C₁-C₆, -alquilen C₁-C₆-O- o alquilen C₁-C₄-C(O)-;

en el que R⁹ es un cicloalquilo C₄-C₇ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

=O, Br, F, Cl, -CF₃, -OH, -OCF₃, -SO₂-CH₃, alquilo C₁-C₄ y -C(O)-NH₂; y

(d) 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de (a) y 1 sustituyente de (b) o (c).

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

éster etílico del ácido {4-[5-metoxi-6-metil-2-(2*H*-tetrazol-5-ilcarbamoyl)benzo[*b*]tiofeno-3-iloxi]fenil}-acético;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-isopropilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclopentiloxifenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-*terc*-butilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-bromofenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-fluorofenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-cloro-2-fluorofenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-(4-trifluorometoxifenoxi)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[4-(1-carbamoylciclopentil)fenoxi]-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]-tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-[4-(tetrahidropiran-4-il)fenoxi]benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-[4-(1,1-dioxohexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)fenoxi]-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 5-metoxi-6-metil-3-(2-nitro-4-ciclohexilfenoxi)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(2-cloro-4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico;

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(2-ciano-4-ciclohexilfenoxi)-5-metoxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es metoxi, metilo o -OH, y R³ es metoxi.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R¹ es un fenilo sustituido que está sustituido como en el grupo (a), (b), (c) o (d); en el que dichos grupos (a), (b), (c) o (d) son:

(a) 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

Br, F, Cl, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OCF₃, -SO₂-CH₃, alquilo C₁-C₄, -CH₂CH₂-Br, -CH₂CH₂-S-(*tert*-butilo), O-alquilo C₁-C₆, -CH₂-C(O)-O-CH₂CH₃ y C(O)-alquilo C₁-C₄;

(b) 1 sustituyente de J-R⁸,

en el que J está ausente o es -O-, alquilen C₁-C₄, O-alquilen C₁-C₄, alquilen C₁-C₄-C(O)- o alquilen C₁-C₄-S-,

en el que R⁸ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:

piperidinilo, morfolinilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,1-dioxohexahidro-1 λ^6 -tiopiranilo, que están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

Br, F, Cl, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -OCF₃, -SO₂-CH₃, alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₆ y -C(O)-NH₂;

(c) 1 sustituyente de Z- R⁹,

en el que Z está ausente o es -O-, -alquilen C₁-C₆, -O-alquilen C₁-C₆, -alquilen C₁-C₆-O- o alquilen C₁-C₄-C(O)-;

en el que R⁹ es un cicloalquilo C₄-C₇ opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en:

=O, Br, F, Cl, -CF₃, -OH, -OCF₃, -SO₂-CH₃, alquilo C₁-C₄ y -C(O)-NH₂; y

(d) 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de (a) y 1 sustituyente de (b) o (c).

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que dicho compuesto es:

(1*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(2-ciclohexilmetoxibenciloxi)-5,6-dimetoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico; o

(2*H*-tetrazol-5-il)amida del ácido 3-(4-ciclohexilfenoxi)-5-hidroxi-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es metoxi y R³ es H.

9. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar un sujeto que comprende:

administrar, a un paciente que padece una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, bronquitis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar un sujeto que comprende:

administrar, a un paciente que padece una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: cáncer, cáncer de colon, glioblastoma, carcinoma endometrial, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de células renales, carcinoma de tiroides, linfoma celular, trastornos linfoproliferativos, cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma pulmonar de células escamosas, glioma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, 5 cáncer cervical y leucemia, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar un sujeto que comprende:

10 administrar, a un paciente que padece una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, hipertensión, trombosis venosa profunda, apoplejía, infarto de miocardio, angina inestable, tromboembolismo, embolismo pulmonar, enfermedades trombolíticas, isquemia arterial aguda, oclusiones trombóticas periféricas, enfermedad arterial coronaria, enfermedades respiratorias, bronquitis, asma y enfermedad 15 pulmonar obstructiva crónica, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. El uso de las reivindicaciones 9, 10 u 11, en el que dicho compuesto es un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

13. Una composición farmacéutica que comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente 25 aceptable.

14. Una composición farmacéutica que comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo 30 farmacéuticamente aceptable.