

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 993 440**

51 Int. Cl.:

C07D 333/52 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2015** **PCT/KR2015/012920**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2016** **WO16089060**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2015** **E 15864809 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2024** **EP 3227270**

54 Título: **Derivados heterocíclicos y uso de los mismos**

30 Prioridad:

02.12.2014 KR 20140170860

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.12.2024

73 Titular/es:

C&C RESEARCH LABORATORIES (100.00%)
Sungkyunkwan University2066 Seobu-roJangan-
guSuwon-si
Gyeonggi-do 440-746, KR

72 Inventor/es:

PARK, CHAN HEE;
LEE, SANG HWI;
IM, JUNHWAN;
LEE, SOON OK;
KIM, JONGMIN;
KO, KWANG SEOK;
KIM, BYUNGHO;
KONG, MINJUNG;
KIM, MI SUN y
MOON, HYUNG JO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 993 440 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados heterocíclicos y uso de los mismos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos, a usos de los mismos para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas a la activación de proteínas STAT, particularmente, la proteína STAT3, y composiciones farmacéuticas que comprende las mismas.

Antecedentes de la invención

Las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT, por sus siglas en inglés) son factores de transcripción que transducen señales de diversas citoquinas y factores de crecimiento extracelulares al núcleo. Actualmente se conocen siete (7) subtipos de proteínas STAT (es decir, STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b y STAT6), y generalmente consiste en aproximadamente 750 a 850 aminoácidos. Además, cada subtipo de proteína STAT contiene varios dominios conservados que desempeñan un papel importante al mostrar la función de las proteínas STAT. Específicamente, se ha informado de cinco (5) dominios de extremo N-terminal a extremo C-terminal de las proteínas STAT, incluyendo dominio de hélice arrollada, dominio de unión a ADN, dominio conector, dominio SH2 y dominio de transactivación (TAD, por sus siglas en inglés). Además, se ha informado de las estructuras cristalinas de rayos X de STAT1, STAT3, STAT4 y STAT5 desde 1998 (Becker S. et al., Nature, 1998, 394; Vinkemeier U. et al., Science, 1998, 279; Chen X et al., Cell, 1998, 93; D. Neculai et al., J. Biol. Chem., 2005, 280). En general, los receptores a los que se unen las citoquinas y factores de crecimiento se clasifican en las clases I y II. Las I1-2, I1-3, I1-5, I1-6, I1-12, G-CSF, GM-CSF, LIF, trombopoyetina, etc. se unen a receptores de clase I, mientras que INF- α , INF- γ , I1-10, etc. se unen a receptores de clase II (Schindler C. et al., Annu. Rev. Biochem., 1995, 64; Novick D. et al., Cell, 1994, 77; Ho AS et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 1993, 90). Entre ellos, los receptores de citoquina que participan en la activación de las proteínas STAT pueden clasificarse dependiendo de sus formas estructurales de los dominios extracelulares en una familia de gp-130, una familia de I1-2, una familia de factores de crecimiento, una familia de interferón y una familia de receptor de tirosina quinasa. Las citoquinas de familia de interleuquina-6 son citoquinas multifuncionales representativas que actúan de mediadores en diversas actividades fisiológicas. Cuando la citoquina interleuquina-6 se une al receptor de I1-6 que está presente sobre la superficie de la membrana celular, atrae el receptor de gp-130, formando un complejo de I1-6-receptor de gp-130. Simultáneamente, las quinasas JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2) en el citoplasma son reclutadas a una región citoplasmática de gp130 para ser fosforiladas y activadas. Seguidamente, las proteínas STAT citoplasmáticas latentes son atraídas a un receptor, fosforiladas por quinasas JAK y activadas. La tirosina 705 contigua al dominio SH2 situada en el extremo C-terminal de las proteínas STAT es fosforilada y la tirosina 705 activada de cada monómero proteína STAT se une al dominio SH2 de otro monómero de una manera recíproca, formando de esta manera un homodímero o heterodímero. Los dímeros se translocalizan a un núcleo y se unen a un promotor de unión a ADN específico para promover la transcripción. Mediante su proceso de transcripción, se producen diversas proteínas (Myc, ciclina D1/D2, Bcl-xL, Mcl, survivina, VEGF, HIF-1, supresores inmunitarios, etc.) asociados a la proliferación y supervivencia celular, angiogénesis y evasión inmunitaria (Stark et al., Annu. Rev. Biochem., 1997, 67; Levy et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2002, 3).

En particular, es conocido que la proteína STAT3 desempeña un papel crucial en la respuesta inflamatoria aguda y la ruta de transducción de señales de I1-6 y EGF (Akira et al., Cell, 1994, 76; Zhong et al., Science, 1994, 264). Según una publicación clínica reciente, la proteína STAT3 está activada constantemente en los pacientes con cánceres sólidos que ocurren en la próstata, estómago, mama, pulmón, páncreas, riñón, útero, ovario, cabeza y cuello, etc., y también en pacientes con cáncer hemático, tal como leucemia aguda y crónica, mieloma múltiple, etc. Además, se ha informado de que la tasa de supervivencia de un grupo de pacientes con STAT3 activado es notablemente menor que la de un grupo de pacientes con STAT3 inactivado (Masuda et al., Cancer Res. 2002, 62; Benekli et al., Blood, 2002, 99; Yuichi et al., Int. J. Oncology, 2007, 30). Por otro lado, se ha identificado que STAT3 es un factor esencial para el crecimiento y mantenimiento de las células madre embrionarias murinas, en un estudio que utilizaba un modelo de ratón con inactivación (en inglés, "knockout") de STAT3. Además, un estudio con un modelo de ratón deficiente en STAT3 específico de tejido ha revelado que STAT3 desempeña un papel importante en el crecimiento, apoptosis y motilidad celular de una manera específica de tejido (Akira et al., Oncogene 2000, 19). Además, debido a que se ha observado apoptosis inducida mediante moléculas antisentido contra STAT3, en diversas líneas celulares de cáncer, se ha considerado que STAT3 podría ser una prometedora nueva diana contra el cáncer. También se considera que STAT3 es una posible diana en el tratamiento de pacientes con diabetes, enfermedades de tipo inmunitario, hepatitis C, degeneración macular, infección por el papilomavirus humano, linfoma no de Hodgkin, tuberculosis, etc. Por otra lado, se ha informado de células Th17 de nueva identificación en varios artículos recientes como asociados a diversas enfermedades autoinmunitarias (Jacek Tabarkiewicz et al., Arch. Immunol. Ther. Exp., 2015, 11). Basándose en estas publicaciones, se considera que el control de la diferenciación y funcionamiento de las células Th17 es una buena diana en el tratamiento de enfermedades relacionadas. En particular, debido a que es conocido que las transducciones de señal de I1-6 e I1-23 dependiente de STAT3 son factores importantes en la diferenciación de las células Th17 (Xuexian O. Yang et al., J. Biol. Chem., 2007, 282; Harris T.J. et al., J. Immunol., 2007, 179), se espera que la inhibición del funcionamiento de STAT3 resulte eficaz en el tratamiento de las enfermedades asociadas a las células Th17, tales como el lupus eritematoso sistémico, la uveítis, la artritis reumatoide, la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, la

enfermedad intestinal inflamatoria, la soriasis y la artritis soriásica (Jacek Tabarkiewicz et al., Arch. Immunol. Ther. Exp., 2015, 11).

Recientemente, los anticuerpos de I1-6 e I1-23 se han sometido a estudios clínicos sobre el tratamiento de la artritis y la soriasis asociadas a células Th17, y han mostrado eficacia clínica (Nishimoto N. et al., Arthritis Rheum., 2004, 50; Gerald G. et al., N. Engl. J. Med., 2007, 356). Esto también confirma que la inhibición de la transducción de señales de STAT3 es un método terapéutico eficaz para dichas enfermedades.

En contraste, aunque presentan rutas de respuesta intracelular de citoquinas y factores de crecimiento idénticos a los de STAT3, STAT1 incrementa la inflamación y la inmunidad congénita y adquirida, inhibiendo la proliferación de las células de cáncer o causando respuesta proapoptóticas, al contrario que STAT3 (Valeria Poli et al., Reviews, Landes Bioscience, 2009).

Con el fin de desarrollar inhibidores de STAT3, pueden considerarse los métodos siguientes: i) inhibición de la fosforilación de la proteína STAT3 por I1-6/gp-130/quinasa JAK, ii) inhibición de la dimerización de las proteínas STAT3 activadas, y iii) inhibición de la unión de dímero de STAT3 al ADN nuclear. Actualmente se encuentran en desarrollo inhibidores de STAT3 de molécula pequeña. Específicamente, OPB-31121 y OPB-51602 están en estudio clínico en pacientes con cánceres sólidos o cánceres hemáticos, por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Además, se ha informado de que S3I-201 (Siddiquee et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2007, 104), S3I-M2001 (Siddiquee et al., Chem. Biol., 2007, 2), LL1-12 (Lin et al., Neoplasia, 2010, 12), Stattic (Schust et al., Chem. Biol., 2006, 13), STA-21 (Song et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 2005, 102), SF-1-066 (Zhang et al., Biochem. Pharm., 2010, 79) y STX-0119 (Matsuno et al., ACS Med. Chem. Lett., 2010, 1), etc. han resultado eficaces en un experimento de inhibición del crecimiento de células cancerosas y en un modelo animal (modelo de xenoinjerto *in vivo*). Además, aunque se han estudiado los compuestos peptídicos que imitan la secuencia de aminoácidos de pY-705 (STAT3) contigua al sitio de unión al dominio SH2 o la secuencia de aminoácidos del receptor gp-130 al que se unen las quinasas JAK (Coleman et al., J. Med. Chem., 2005, 48), el desarrollo de los compuestos peptídicos no ha tenido éxito debido a problemas tales como la solubilidad y la permeabilidad membranar. El documento n.º WO 2008/124000 también da a conocer compuestos útiles para el tratamiento del cáncer, la enfermedad de Crohn y la enfermedad intestinal inflamatoria.

Sumario de la invención

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, es un objetivo de la presente invención proporcionar nuevos derivados heterocíclicos para la inhibición de la activación de la proteína STAT3.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar usos de los derivados heterocíclicos para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas a la activación de la proteína STAT3.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 1) N-(3-cloro-5-(2-(3-etoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 2) N-(3-cloro-5-(2-(3-propoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 3) N-(3-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 4) N-(3-bromo-5-(2-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 5) N-(3-cloro-5-(2-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 6) N-(3-metoxi-5-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 7) N-(3-cloro-5-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 8) N-(3-cloro-5-(2-(3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 9) N-(3-bromo-5-(2-(3-isopropoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 10) N-(3-(2-(3-(but-2-in-1-iloxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)-5-clorofenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 11) N-(3-cloro-5-(2-(3-isobutoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 12) N-(3-cloro-5-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 13) N-(3-cloro-5-(2-(3-(2,2-difluoroetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

- 14) N-(3-(2-(3-(aliloxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)-5-clorofenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 15) N-(3-cloro-5-(2-(3-ciclopropoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 5 16) N-(3-cloro-5-(2-(3-isopropoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-((metilsulfonil)metil) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 17) N-(3-cloro-5-(2-(4-metoxifenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 18) N-(3-cloro-5-(2-(4-fluorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 19) N-(3-cloro-5-(2-(4-fluorofenil)propán-2-il)fenil)-6-fluoro-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-
- 10 carboxamida,
- 20) N-(3-bromo-5-(2-(4-fluorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 21) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-((metilsulfonil)metil) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 22) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 23) 6-cloro-N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-
- 15 carboxamida,
- 24) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(((trifluorometil)sulfonil)metil) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 25) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(fluoro(metilsulfonil)metil) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 26) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-
- 20 (metilsulfonil)propán-2-il)tieno[2,3-c]piridín-2-carboxamida,
- 27) N-(3-cloro-5-(2-(5-clorotiofén-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 28) N-(3-cloro-5-(2-(5-isopropiltiofén-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 29) N-(3-cloro-5-(2-(5-metoxitiofén-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-
- 25 carboxamida,
- 30) N-(3-cloro-5-(2-(2-metoxitiofén-3-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 31) N-(3-cloro-5-(2-(1-metil-1H-pirro1-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-
- 20 (metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 30 32) N-(3-cloro-5-(2-(4-metiltiofén-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 33) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(1-(metilsulfonil)ciclopropil) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 35) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-6-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)-1H-indo1-2-carboxamida,
- 36) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-((S-metilsulfonimidoil)metil) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 35 37) N-(3-cloro-5-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 38) N-(3-cloro-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 39) N-(3-bromo-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 40) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-6-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)-1H-indo1-2-carboxamida,
- 41) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-((metilsulfonil)metil) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 40 42) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(((trifluorometil)sulfonil)metil) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 43) N-(3-cloro-5-(4-fluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 44) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-6-fluoro-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 45) 6-cloro-N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 46) N-(3-(4-clorofenoxi)-5-metoxifenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 45 47) N-(3-cloro-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 48) N-(3-cloro-5-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 49) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 50) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)tieno[2,3-c]piridín-2-carboxamida,
- 51) N-(3-cloro-5-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 50 52) N-(3-cloro-5-(3,4-difluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 53) N-(3-cloro-5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 54) N-(3-cloro-5-(4-cloro-3-fluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 55) N-(3-cloro-5-(2-(3-cloro-5-metoxifenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 55 57) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(2- metoxietil)sulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 58) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-6-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 59) N-(3-(azetidín-1-il)-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 60) N-(3-cloro-5-(6-cloropiridín-3-il)oxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 61) N-(3-cloro-5-(5-cloropiridín-2-il)oxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 60 62) N-(2-cloro-6-(3,5-diclorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 63) N-(6-cloro-4-(4-clorofenoxi)piridín-2-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 64) N-(2-cloro-6-(4-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 65) N-(2-cloro-6-(6-cloropiridín-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 66) N-(4-cloro-6-(4-clorofenoxi)piridín-2-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 65 67) N-(2-cloro-6-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 68) N-(2-cloro-6-(4-fluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

- 69) N-(2-bromo-6-(4-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 70) N-(2-cloro-6-(3-cloro-5-metoxifenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 71) N-(2-cloro-6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 72) N-(2-cloro-6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 73) N-(2-cloro-6-(4-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(1,1-dioxidotetrahidrotiofén-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 74) N-(2-cloro-6-(4-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 75) N-(2-cloro-6-(4-clorofenoxi)pirimidin-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 76) N-(2-cloro-6-(4-clorofenoxi)pirimidin-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 77) N-(2-(4-clorofenoxi)-6-fluoropiridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 78) N-(2-(biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-iloxi)-6-cloropiridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 79) N-(2-cloro-6-(3,4-difluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 80) N-(2-cloro-6-(3-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 81) N-(2-cloro-6-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 82) N-(2-cloro-6-(3,4-diclorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 83) N-(2-cloro-6-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 84) N-(2-cloro-6-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 85) N-(2-cloro-6-((5-cloropiridín-2-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 86) N-(2-cloro-6-((4-clorobencil)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 87) N-(3-cloro-5-(2-(3-(prop-1-in-1-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 89) N-(3-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)-1H-pirazo1-5-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 90) N-(2-cloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 91) N-(2-cloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridín-2-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 93) (2-(3-(4-clorofenoxi)-5-(5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamido)fenoxi)etil)carbamato de terc-butilo,
 95) N-(5-cloro-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(2-(metilsulfonil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 96) (8-cloro-6-(4-clorofenoxi)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazín-4-il)(5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-il)metanona,
 97) N-(3-cloro-5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 98) N-(3-cloro-5-(2,4-difluorofenil)(metil)amino)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 99) N-(3-cloro-5-(4-clorofenil)(metil)amino)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 100) N-(2-cloro-6-(4-clorofenil)(metil)amino)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 101) N-(2-cloro-6-(4-clorociclohex-3-en-1-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 103) 2,2,2-trifluoroacetato de N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboximidamida,
 105) N-(2-(4-(terc-butil)piperidín-1-il)-6-cloropiridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 106) N-(2-cloro-6-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazín-2-il)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 108) N-(2-cloro-6-(octahidroisoquinolín-2(1H)-il)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 109) N-(2-cloro-6-(5-metiltiazol-2-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 110) N-(2-cloro-6-(1-metil-1H-pirazo1-5-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 111) N-(2-cloro-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazo1-4-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 112) N-(2-cloro-6-(1-metil-1H-pirazo1-4-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 113) N-(2-cloro-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 114) N-(2-cloro-6-(5-metiltiofén-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 115) N-(2-cloro-6-(2-metiltiofén-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
 116) N-(2-cloro-6-(4,5-dimetilisoxazol-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

117) N-(2-cloro-6-((5-(trifluorometil)tiofén-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

120) N-(2-cloro-6-((5-metiltiofén-2-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida, and

121) N-(2-cloro-6-((2-clorotiofén-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

y una sal farmacéuticamente aceptable y un estereoisómero de los mismos.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende a modo de un ingrediente activo, un compuesto de la invención tal como se ha definido anteriormente.

Según un aspecto adicional del a presente invención, se proporciona un compuesto o una composición farmacéutica de la invención para la utilización en la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada a la activación de la proteína STAT3.

El compuesto seleccionado del grupo enumerado anteriormente, o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo presenta un excelente efecto inhibitorio de la activación de la proteína STAT3, y de esta manera puede utilizarse para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas a la activación de la proteína STAT3.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos según la presente invención se enumeran a continuación, y una sal y un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos también se encuentran comprendidos en el alcance de la presente invención:

- 1) N-(3-cloro-5-(2-(3-etoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 2) N-(3-cloro-5-(2-(3-propoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 3) N-(3-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 4) N-(3-bromo-5-(2-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 5) N-(3-cloro-5-(2-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 6) N-(3-metoxi-5-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 7) N-(3-cloro-5-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 8) N-(3-cloro-5-(2-(3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 9) N-(3-bromo-5-(2-(3-isopropoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 10) N-(3-(2-(3-(but-2-in-1-iloxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)-5-clorofenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 11) N-(3-cloro-5-(2-(3-isobutoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 12) N-(3-cloro-5-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 13) N-(3-cloro-5-(2-(3-(2,2-difluoroetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 14) N-(3-(2-(3-(aliloxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)-5-clorofenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 15) N-(3-cloro-5-(2-(3-ciclopropoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 16) N-(3-cloro-5-(2-(3-isopropoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-((metilsulfonil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 17) N-(3-cloro-5-(2-(4-metoxifenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 18) N-(3-cloro-5-(2-(4-fluorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 19) N-(3-cloro-5-(2-(4-fluorofenil)propán-2-il)fenil)-6-fluoro-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 20) N-(3-bromo-5-(2-(4-fluorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 21) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-((metilsulfonil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 22) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 23) 6-cloro-N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

- 24) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(((trifluorometil)sulfonil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 25) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(fluoro(metilsulfonil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 26) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)tieno[2,3-c]piridín-2-carboxamida,
- 5 27) N-(3-cloro-5-(2-(5-clorotiofén-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 28) N-(3-cloro-5-(2-(5-isopropiltiofén-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 29) N-(3-cloro-5-(2-(5-metoxitiofén-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 10 30) N-(3-cloro-5-(2-(2-metoxitiofén-3-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 31) N-(3-cloro-5-(2-(1-metil-1H-pirrolo-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 15 32) N-(3-cloro-5-(2-(4-metiltiofén-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 33) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 35) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-6-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)-1H-indol-1-2-carboxamida,
- 36) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-((S-metilsulfonimidoil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 20 37) N-(3-cloro-5-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 38) N-(3-cloro-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 39) N-(3-bromo-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 40) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-6-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)-1H-indol-1-2-carboxamida,
- 41) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-((metilsulfonil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 25 42) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(((trifluorometil)sulfonil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 43) N-(3-cloro-5-(4-fluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 44) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-6-fluoro-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 45) 6-cloro-N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 46) N-(3-(4-clorofenoxi)-5-metoxifenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 30 47) N-(3-cloro-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 48) N-(3-cloro-5-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 49) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 50) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)tieno[2,3-c]piridín-2-carboxamida,
- 51) N-(3-cloro-5-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 35 52) N-(3-cloro-5-(3,4-difluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 53) N-(3-cloro-5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 54) N-(3-cloro-5-(4-cloro-3-fluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 55) N-(3-cloro-5-(2-(3-cloro-5-metoxifenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 40 57) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(2-metoxietil)sulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 58) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-6-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 59) N-(3-(azetidín-1-il)-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 60) N-(3-cloro-5-(6-cloropiridín-3-il)oxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 61) N-(3-cloro-5-((5-cloropiridín-2-il)oxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 45 62) N-(2-cloro-6-(3,5-diclorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 63) N-(6-cloro-4-(4-clorofenoxi)piridín-2-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 64) N-(2-cloro-6-(4-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 65) N-(2-cloro-6-((6-cloropiridín-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 66) N-(4-cloro-6-(4-clorofenoxi)piridín-2-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 50 67) N-(2-cloro-6-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 68) N-(2-cloro-6-(4-fluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 69) N-(2-bromo-6-(4-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 70) N-(2-cloro-6-(3-cloro-5-metoxifenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 71) N-(2-cloro-6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 55 72) N-(2-cloro-6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 73) N-(2-cloro-6-(4-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(1,1-dioxidotetrahidrotiofén-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 74) N-(2-cloro-6-(4-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 75) N-(2-cloro-6-(4-clorofenoxi)pirimidín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 50 76) N-(6-cloro-2-(4-clorofenoxi)pirimidín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 77) N-(2-(4-clorofenoxi)-6-fluoropiridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 78) N-(2-(biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-iloxi)-6-cloropiridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 79) N-(2-cloro-6-(3,4-difluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 55 80) N-(2-cloro-6-(3-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

- 81) N-(2-cloro-6-(3-(trifluorometoxi)fenoxy)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 82) N-(2-cloro-6-(3,4-diclorofenoxy)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 83) N-(2-cloro-6-(4-cloro-2-fluorofenoxy)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 84) N-(2-cloro-6-(4-(trifluorometoxi)fenoxy)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 85) N-(2-cloro-6-((5-cloropiridín-2-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 86) N-(2-cloro-6-((4-clorobencil)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 87) N-(3-cloro-5-(2-(3-(prop-1-in-1-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 89) N-(3-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)-1H-pirazo1-5-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 90) N-(2-cloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 91) N-(4-cloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridín-2-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 93) (2-(3-(4-clorofenoxy)-5-(5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamido)fenoxy)etil)carbamato de terc-butilo,
- 95) N-(5-cloro-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-((metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 96) (8-cloro-6-(4-clorofenoxy)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazín-4-il)(5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-il)metanona,
- 97) N-(3-cloro-5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 98) N-(3-cloro-5-((2,4-difluorofenil)(metil)amino)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 99) N-(3-cloro-5-((4-clorofenil)(metil)amino)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 100) N-(2-cloro-6-((4-clorofenil)(metil)amino)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 101) N-(2-cloro-6-((4-clorociclohex-3-en-1-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 103) 2,2,2-trifluoroacetato de N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxy)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboximidamida,
- 105) N-(2-(4-(terc-butil)piperidín-1-il)-6-cloropiridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 106) N-(2-cloro-6-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazín-2-il)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 108) N-(2-cloro-6-(octahidroisoquinolín-2(1H)-il)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 109) N-(2-cloro-6-((5-metiltiofén-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 110) N-(2-cloro-6-((1-metil-1H-pirazo1-5-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 111) N-(2-cloro-6-((1,3,5-trimetil-1H-pirazo1-4-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 112) N-(2-cloro-6-((1-metil-1H-pirazo1-4-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 113) N-(2-cloro-6-((3,5-dimetilisoxazo1-4-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 114) N-(2-cloro-6-((5-metiltiofén-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 115) N-(2-cloro-6-((2-metiltiofén-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 116) N-(2-cloro-6-((4,5-dimetilisoxazo1-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 117) N-(2-cloro-6-((5-(trifluorometil)tiofén-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 120) N-(2-cloro-6-((5-metiltiofén-2-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida y
- 121) N-(2-cloro-6-((2-clorotiofén-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida.

Los nombres anteriormente enumerados de los compuestos están descritos de acuerdo con el método de nomenclatura proporcionado por el software ChemBioDraw Ultra (versión 13.0.0.3015) de PerkinElmer.

La sal farmacéuticamente aceptable debería presentar una toxicidad baja para el ser humano y no debería presentar ningún impacto negativo sobre las actividades biológicas y propiedades físico-químicas de los compuestos parentales. Entre los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable pueden incluirse una sal de adición de ácido entre un ácido libre farmacéuticamente utilizable y un compuesto básico representado mediante la fórmula (I), una sal de metal alcalino (sal sódica, etc.) y una sal de metal alcalinotérreo (sal potásica, etc.), una sal de adición de base orgánica entre una base orgánica y un ácido carboxílico representado mediante la fórmula (I), sal de adición de aminoácido, etc.

Los ejemplos de una forma adecuada de sales según la presente invención pueden ser una sal con un ácido inorgánico o ácido orgánico, en los que el ácido inorgánico puede ser ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido bromico, etc. Y el ácido orgánico puede ser ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido ftálico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido tartárico, ácido salicílico, ácido málico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido embónico, ácido aspártico, ácido glutámico, etc. La base orgánica que puede utilizarse para la preparación de la sal de adición de base orgánica puede incluir tris(hidroximetil)metilamina, dicitclohexilamina, etc. Los aminoácidos que pueden utilizarse para la preparación de base de adición de aminoácido pueden incluir aminoácidos naturales, tales como alanina y glicina.

Las sales pueden prepararse utilizando un método convencional. Por ejemplo, las sales pueden prepararse mediante la disolución del compuesto en un solvente miscible en agua, tal como metanol, etanol, acetona y 1,4-dioxano, la adición de un ácido libre o una base libre, y después la cristalización de los resultante posteriormente.

Además, los compuestos de la presente invención pueden presentar un centro de carbono quiral, y de esta manera pueden estar presentes en la forma de un isómero R o S, un compuesto racémico, un enantiómero individual o una mezcla, un diastereómero individual o una mezcla, y la totalidad de dichos estereoisómeros y una mezcla de los mismos pueden estar comprendidos en el alcance de la presente invención.

Además, los compuestos de la presente invención también puede ser un hidrato o solvato. El hidrato o solvato puede prepararse utilizando un método conocido, y resulta preferente que sean no tóxicos y solubles en agua, y en particular, preferentemente son agua o un hidrato o solvato que presenta 1 a 5 moléculas de solvente alcohólico (especialmente etanol, etc.) unidas al mismo.

La presente invención proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención a modo de un ingrediente activo. Además, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para la utilización en la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas a la activación de la proteína STAT3.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la utilización en la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas a la activación de la proteína STAT3, que comprende como ingrediente activo un compuesto seleccionado de la lista anterior, y una sal y un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Específicamente, las enfermedades asociadas a la activación de la proteína STAT3 se selecciona del grupo que consiste en cánceres sólidos, cánceres hemáticos o sanguíneos, cánceres radorresistentes o quimiorresistentes, cánceres metastásicos, enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunitarias, diabetes, degeneración macular, infección por el papilomavirus humano y tuberculosis.

Más específicamente, las enfermedades asociadas a la activación de la proteína STA3 se seleccionan del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de próstata, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer renal, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, cáncer tiroideo, osteosarcoma, leucemia aguda o crónica, mieloma múltiple, linfoma de células B o T, linfoma no de Hodgkin, enfermedades autoinmunitarias, incluyendo artritis reumatoide, soriasis, hepatitis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, diabetes, degeneración macular, infección por el papilomavirus humano y tuberculosis.

En particular, un compuesto seleccionado de la lista enumerada anteriormente, o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo presenta un excelente efecto inhibitorio de la activación de la proteína STAT3, y de esta manera, la presente invención proporciona además una composición para la inhibición de la proteína STAT3 que comprende el mismo a modo de un ingrediente activo.

La composición farmacéutica de la presente invención, además del compuesto seleccionado de la lista, anteriormente, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el estereoisómero del mismo, puede incluir, además, como ingredientes activos, aditivos farmacéuticamente aceptables comunes y no tóxicos, por ejemplo, un portador, un excipiente, un diluyente, un adyuvante, etc., para la formulación en una preparación según un método convencional.

La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse en diversas formas de preparaciones para la administración oral, tales como tabletas, píldoras, polvos, cápsulas, jarabes o emulsiones, o para la administración parenteral, tal como las inyecciones intramusculares, intravenosas o subcutáneas, etc., y preferentemente en la forma de una preparación para la administración oral.

Entre los ejemplos de los aditivos para la utilización en la composición farmacéutica de la presente invención pueden incluirse edulcorantes, ligantes, solventes, adyuvantes de solubilización, agentes humectantes, emulsionantes, agentes isotónicos, absorbentes, agentes desintegrantes, antioxidantes, conservantes, lubricantes, rellenos, agentes saborizantes, etc. Por ejemplo, pueden incluir lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicina, sílice, talco, ácido esteárico, estearina, estearato de magnesio, aluminosilicato de magnesio, almidón, gelatina, goma tragacanto, ácido alginico, alginato sódico, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, agar, agua, etanol,

polietilenglicol, polivinilpirrolidona, cloruro sódico, cloruro cálcico, esencia de naranja, esencia de fresa, saborizante de vainilla, etc.

La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse en una preparación para la administración oral mediante la adición de aditivos a los ingredientes activos, en donde los aditivos pueden incluir celulosa, silicato cálcico, almidón de maíz, lactosa, sacarosa, dextrosa, fosfato cálcico, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, gelatina, talco, tensioactivos, agentes de suspensión, emulsionantes, diluyentes, etc.

La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse en una preparación para inyección mediante la adición de aditivos a los ingredientes activos, por ejemplo, agua, una solución salina, una solución de glucosa, un análogo de solución acuosa de glucosa, alcohol, glicol, éter, aceite, ácido graso, éster de ácido graso, glicérido, tensioactivos, agentes de suspensión, emulsionantes, etc.

El compuesto de la presente invención puede administrarse preferentemente en una cantidad comprendida entre 0,1 y 2.000 mg/día basado en un sujeto adulto de 70 kg de peso corporal. El compuesto de la presente invención puede administrarse una vez al día o en unas cuantas dosis divididas. Las dosis del compuesto de la presente invención pueden variar dependiendo de las condiciones de salud, edad, peso corporal, sexo del sujeto, vía de administración, gravedad de la enfermedad, etc., y el alcance de la presente invención no se encuentra limitada a las dosis propuestas anteriormente.

Ejemplo

A continuación en la presente memoria, la presente invención se describe más específicamente mediante los ejemplos siguientes, aunque estos se proporcionan con fines exclusivamente ilustrativos y la presente invención no se encuentra limitada a los mismos. El Ejemplo 104 no forma parte de la presente invención y se proporciona con fines meramente ilustrativos.

Las definiciones de las abreviaturas utilizadas en los ejemplos siguientes son las siguientes.

[Tabla 1]

Abreviatura	Nombre completo
AlCl ₃	Cloruro de aluminio
AcOH	Ácido acético
AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BBr ₃	Tribromuro de boro
Salmuera	La salmuera es agua saturada, o prácticamente saturada,, con una sal de salmuera (generalmente, cloruro sódico)
n-BuLi	n-buti1-litio
terc-BuLi	terc-buti1-litio
terc-BuOH	Alcohol terc-butílico
CH ₃ CN	Acetonitrilo
CHCl ₃	Cloroformo
CHBr ₃	Bromoformo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CH ₃ I	Yoduro de metilo
(COCl) ₂	Cloruro de oxalilo
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
CuI	Yoduro de cobre (I)
Cu ₂ O	Óxido de cobre (I)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido-d6
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Alcohol etílico
Et ₂ O	Éter dietílico
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazo1-1-il)- 1,1,3,3-tetrametiluronio
HBr	Ácido bromhídrico
HCl	Ácido clorhídrico

n-Hex	n-Hexano
H ₂ O	Agua
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno
K ₂ CO ₃	Carbonato potásico

(continuación)

Abreviatura	Nombre completo
KOH	Hidróxido potásico
LiAlH ₄	Hidruro de litio-aluminio
LiOH·H ₂ O	Hidróxido de litio, monohidrato
MeOH	Alcohol metílico
Na ₂ CO ₃	Carbonato sódico
Na ₂ SO ₄	Sulfato sódico
NaH	Hidruro sódico
NaHCO ₃	Bicarbonato sódico
NaHSO ₄	Bisulfato sódico
NaH ₂ PO ₄	Dihidrogenofosfato sódico
NaIO ₄	Peryodato sódico
NaN ₃	Azida sódica
NaOH	Hidróxido sódico
NaOMe	Metóxido sódico
NaOt-Bu	Terc-butóxido sódico
NH ₄ Cl	Cloruro amónico
Pd(dba) ₂	Bis(dibencilidén-acetona)paladio (0)
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio (II)
PCl ₃	Tricloruro de fósforo
PCl ₅	Pentacloruro de fósforo
PPh ₃	Trifenilfosfina
RuCl ₃ ·H ₂ O	Hidrato de cloruro de rutenio (III)
SOCl ₂	Cloruro de tionilo
Tf ₂ O	Anhídrido trifluorometanosulfónico
THF	Tetrahidrofurano
TiCl ₄	Tetracloruro de titanio
TFA	Ácido trifluoroacético
XPhos	4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno
Zn	Zinc
ZnBr ₂	Bromuro de zinc
ZnCl ₂	Cloruro de zinc

Compuesto intermedio 1). Síntesis de ácido 6-fluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

(a) Síntesis de 1-(bromometil)-2,4-difluoro-5-metilbenceno

Se disolvió paraformaldehído (247,0 mg, 7,81 mmoles) en solución al 33 % de HBr en AcOH (4,0 ml) y se añadió 2,4-difluoro-1-metilbenceno (1,0 g, 7,81 mmoles) y ZnBr₂ (880,0 mg, 3,91 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 120°C durante 4 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ sat., y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc=9:1), obteniendo 1-(bromometil)-2,4-difluoro-5-metilbenceno (1,1 g, 64 %) en forma de un líquido incoloro.
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,20 (t, 1H, J=8,4Hz), 6,77 (t, 1H, J=9,5Hz), 4,46 (s, 2H), 2,24 (s, 3H)

(b) Síntesis de 1,5-difluoro-2-metil-4-((metilsulfonyl)metil)benceno

Se disolvió 1-(bromometil)-2,4-difluoro-5-metilbenceno (260,0 mg, 1,18 mmoles) en EtOH anhidro (6,0 ml) y se añadió metanosulfonato sódico (120,0 mg, 1,18 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó con Et₂O, obteniendo 1,5-difluoro-2-metil-4-((metilsulfonyl)metil)benceno (160,0 mg, 61 %) en forma de un sólido blanco.
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32 (t, 1H, J=8,3 Hz), 6,86 (t, 1H, J=9,5Hz), 4,24 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)

(c) Síntesis de 1,5-difluoro-2-metil-4-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benceno

Se disolvió 1,5-difluoro-2-metil-4-((metilsulfonyl)metil)benceno (3,4 g, 15,40 mmoles) en DMF anhidro (22,4 ml), y se añadió NaOt-Bu (3,7 g, 38,60 mmoles) y CHI₃ (4,8 ml, 77,20 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 0 °C, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex: EtOAc=4:1), obteniendo 1,5-difluoro-2-metil-4-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benceno (370,0 mg, 10 %) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38 (t, 1H, J=9,2Hz), 6,75 (t, 1H, J=9,2Hz), 2,70-2,81 (m, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,74 (d, 6H, J=7,2 Hz)

(d) Síntesis de 1-(bromometil)-2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzeno

Se disolvió 1,5-difluoro-2-metil-4-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzeno (370,0 mg, 1,49 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (15,0 ml) y se añadió N-bromosuccinimida (265,0 mg, 1,49 mmoles) y AIBN (25,0 mg, 0,15 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 100 °C durante 15 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de sílice (n-Hex:EtOAc=4:1), obteniendo 1-(bromometil)-2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzeno (367,0 mg, 66 %) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,60 (t, 1H, J=8,5Hz), 6,88 (dd, 1H, J=2,4, 9,2Hz), 4,28 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,93 (d, 6H, J=2,6Hz)

(e) Síntesis de 2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzaldehído

Se disolvió 1-(bromometil)-2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzeno (367,0 mg, 1,12 mmoles) en CH₃CN anhidro (11,0 ml) y N-óxido de 4-metilmorfolina (263,0 mg, 2,24 mmoles) y se añadieron tamices moleculares (1,0 g). La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó con CH₂Cl₂ y n-Hex, obteniendo 2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzaldehído (200,0 mg, 66 %) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 10,16 (s, 1H), 8,07 (t, 1H, J=8,6Hz), 7,56 (dd, 1H, J=2,6, 10,6Hz), 2,90 (s, 3H), 1,87 (d, 6H, J=2,5Hz)

(f) Síntesis de 6-fluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo

Se disolvió 2,4-difluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzaldehído (170,0 mg, 0,65 mmoles) was dissolved in DMF anhidro (11,0 ml) y se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (58,0 µl, 0,65 mmoles) y K₂CO₃ (179,6 mg, 1,30 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 80°C durante 5 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc=1:1), obteniendo 6-fluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (165,0 mg, 77 %) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,08 (d, 1H, J=7,6Hz), 8,03 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J=12,8Hz), 3,96 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,00 (d, 6H, J=2,6Hz)

(g) Síntesis de ácido 6-fluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

Se disolvió 6-fluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (165,0 mg, 0,50 mmoles) en THF (3,4 ml) y H₂O (1,6 ml), y se añadió LiOH·H₂O (210,0 mg, 4,99 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó con CH₂Cl₂ y n-Hex, obteniendo ácido 6-fluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico (150,0 mg, quant) en forma de un sólido blanco. CL/EM ESI (-): 315 (M-1)

Compuesto intermedio 2). Síntesis de ácido 5-((metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

(a) Síntesis de 5-metilbenzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo

Se repitió el procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-f, excepto en que se utilizó 2-fluoro-5-metilbenzaldehído (300,0 mg, 2,17 mmoles) como material de partida, obteniendo 5-metilbenzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (164,0 mg, 37 %). CL/EM (ESI+): 207 (M+1) RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,99 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,67 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H, J=8,3, 1,3Hz), 3,94 (s, 3H), 2,48 (s, 3H)

(b) Síntesis de 5-(bromometil)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo

Se repitió el procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-d excepto en que se utilizó 5-metilbenzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (100,0 mg, 0,49 mmoles) como material de partida, obteniendo 5-(bromometil)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (46,5 mg, 34 %). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,50 (d, 1H, J=8,5Hz), 4,63 (s, 2H), 3,95 (s, 3H)

(c) Síntesis de 5-((metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo

Se repitió el procedimiento de síntesis del Intermedio 1-b excepto en que se utilizó 5-(bromometil)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (45,0 mg, 0,16 mmoles) como material de partida, obteniendo 5-((metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (45,0 mg, cuant.). CL/EM (ESI+): 285 (M+1) RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (s, 1H), 7,91-7,93 (m, 2H), 7,51 (d, 1H, J=8,4Hz), 4,37 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,80 (s, 3H)

(d) Síntesis de ácido 5-((metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento de síntesis del Intermedio 1-g excepto en que se utilizó 5-((metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (45,0 mg, 0,16 mmoles) como material de partida, obteniendo ácido 5-((metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxílico (39,3 mg, 90 %).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,50 (brs, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J=8,5Hz), 8,03 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J=8,5Hz), 4,62 (s, 2H), 2,94 (s, 3H)

Compuesto intermedio 3) Síntesis de ácido 5-(((trifluorometil)sulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

(a) Síntesis de 5-(((trifluorometil)sulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo

Se disolvió 5-(bromometil)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (263,0 mg, 0,92 mmoles) y triflinato sódico (216,0 mg, 1,38 mmoles) en propionitrilo (4,6 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, *n*-Hex:EtOAc=4:1), obteniendo 5-(((trifluorometil)sulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (171,8 mg, 55 %) en forma de un sólido blanco.

CL/EM (ESI+): 339 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (s, 1H), 7,94-7,96 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H, J=8,5, 1,6Hz), 4,61 (s, 2H), 3,97 (s, 3H)

(b) Síntesis de ácido 5-(((trifluorometil)sulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-g excepto en que se utilizó 5-(((trifluorometil)sulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (210,0 mg, 0,62 mmoles) como un material de partida, obteniendo 5-(((trifluorometil)sulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxílico acid (151,8 mg) without purification.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,62 (brs, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J=8,5Hz), 8,12 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H, J=8,5, 1,6Hz), 5,41 (s, 2H)

Compuesto intermedio 4). Síntesis de ácido 5-(fluoro(metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

(a) Síntesis de 2-metil-4-((metilsulfonyl)metil)-1-nitrobenceno

Se repitió el procedimiento de síntesis del Intermedio 1-b, excepto en que se utilizó 4-(bromometil)-2-metil-1-nitrobenceno (2,0 g, 8,69 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-metil-4-((metilsulfonyl)metil)-1-nitrobenceno (1,7 g, 86 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, 1H, J=8,1Hz), 7,40-7,42 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,64 (s, 3H)

(b) Síntesis de 4-(fluoro(metilsulfonyl)metil)-2-metil-1-nitrobenceno

Se disolvió 2-metil-4-((metilsulfonyl)metil)-1-nitrobenceno (760,0 mg, 3,32 mmoles) y N-fluoro-N-(fenilsulfonyl)benceno sulfonamida (2,1 g, 6,64 mmoles) en THF anhidro (16,6 ml), y se añadió solución 1,6 M de *n*-BuLi en *n*-Hex (4,2 ml, 6,64 mmoles) lentamente, gota a gota, a -78 °C. La mezcla de reacción sometió a agitación durante 9 horas, se añadió H₂O a temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, *n*-Hex:EtOAc=1:1), obteniendo 4-(fluoro(metilsulfonyl)metil)-2-metil-1-nitrobenceno (175,0 mg, 21 %) en forma de un sólido marrón.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (d, 1H, J=8,9 Hz), 7,94 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,09 (d, 1H, J=46,8Hz), 3,04 (d, 3H, J=1,6Hz), 2,65 (s, 3H)

(c) Síntesis de 2-(bromometil)-4-(fluoro(metilsulfonyl)metil)-1-nitrobenceno

Se repitió el procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-d, excepto en que se utilizó 4-(fluoro(metilsulfonyl)metil)-2-metil-1-nitrobenceno (168,0 mg, 0,68 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-(bromometil)-4-(fluoro(metilsulfonyl)metil)-1-nitrobenceno (129,5 mg).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (d, 1H, J=8,9Hz), 7,95 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 6,10 (d, 1H, J=46,8Hz), 4,84 (s, 2H), 2,65 (s, 3H)

(d) Síntesis de 5-(fluoro(metilsulfonyl)metil)-2-nitrobenzaldehído

Se repitió el procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-e, excepto en que se utilizó 2-(bromometil)-4-(fluoro(metilsulfonyl)metil)-1-nitrobenceno (127,0 mg) como material de partida, obteniendo 5-(fluoro(metilsulfonyl)metil)-2-nitrobenzaldehído (13,5 mg, 2 etapas, rendimiento: 8 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,44 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J=8,5Hz), 8,13 (d, 1H, J=1,9Hz), 7,97 (dd, 1H, J=8,5, 2,0Hz), 6,21 (d, 1H, J=47,0Hz), 3,10 (d, 3H, J=1,7Hz)

(e) Síntesis de 5-(fluoro(metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo

Se repitió el procedimiento de síntesis del Intermedio 1-f, excepto en que se utilizó 5-(fluoro(metilsulfonyl)metil)-2-nitrobenzaldehído (10,0 mg, 0,04 mmoles) como material de partida, obteniendo 5-(fluoro(metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (11,0 mg, cuant.).

CL/EM (ESI+): 303 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J=8,6Hz), 7,63 (dd, 1H, J=8,5, 1,6Hz), 6,17 (d, 1H, J=46,2Hz), 3,97 (s, 3H), 3,02 (d, 3H, J=1,4Hz)

(f) Síntesis de ácido 5-(fluoro(metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-g, excepto en que se utilizó 5-(fluoro(metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (11.0 mg, 0.04 mmoles) como material de partida, obteniendo ácido 5-(fluoro(metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxílico (6,7 mg, 64 %).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,23 (s, 1H), 8,17-8,20 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H, J=8,5, 1,6 Hz), 6,93 (d, 1H, J=45,2 Hz), 3,19 (d, 3H, J=1,2Hz)

Compuesto intermedio 5). Síntesis de ácido 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

(a) Síntesis de 2-metil-4-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)-1-nitrobenceno

Se repitió el procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-c, excepto en que se utilizó 2-metil-4-((metilsulfonyl)metil)-1-nitrobenceno (500,0 mg, 2,18 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-metil-4-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)-1-nitrobenceno (308,0 mg, 55 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, 1H, J=9,2 Hz), 7,62-7,63 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,88 (s, 6H)

(b) Se repitió el procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-d, excepto en que se utilizó 2-metil-4-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)-1-nitrobenceno (270,0 mg, 1,05 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-(bromometil)-4-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)-1-nitrobenceno (272,0 mg).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,84 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,77 (dd, 1H, J=8,7, 2,2Hz), 4,86 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,91 (s, 6H)

(c) Síntesis de 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)-2-nitrobenzaldehído

Se repitió el procedimiento de síntesis del Intermedio 1-e, excepto en que se utilizó 2-(bromometil)-4-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)-1-nitrobenceno (270,0 mg) como un material de partida, obteniendo 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)-2-nitrobenzaldehído (139.0 mg, 2 etapas, rendimiento: 49 %).

CL/EM (ESI⁺): 272 (M+1)

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 10,46 (s, 1H), 8,10-8,18 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,93 (s, 6H)

(d) Síntesis de 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2- carboxilato de metilo

Se repitió el procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-f, excepto en que se utilizó 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)-2-nitrobenzaldehído (137,0 mg, 0,51 mmoles) como un material de partida, obteniendo 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (140,0 mg, 89 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (d, 1H, J=1,8 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,79 (dd, 1H, J=8,7, 1,9Hz), 3,96 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,93 (s, 6H)

(e) Síntesis de ácido 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-g, excepto en que se utilizó 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (155,0 mg, 0,50 mmoles) como material de partida, obteniendo ácido 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico (115,0 mg, 78 %).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,55 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, J=8,8, 1,7 Hz), 2,73 (s, 3H), 1,83 (s, 6H).

Compuesto intermedio 6). Síntesis de ácido 5-(1-(metilsulfonyl)ciclopropil)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

(a) Síntesis de 2-metil-4-(1-(metilsulfonyl)ciclopropil)-1-nitrobenceno

Se disolvió 2-metil-4-((metilsulfonyl)metil)-1-nitrobenceno (500,0 mg, 2,18 mmoles), 1,2-dibromoetano (0,3 ml, 3,27 mmoles) y bromuro de tetra-n-butilamonio (70,3 mg, 0,22 mmoles) en tolueno (22,0 ml), y se añadió lentamente solución acuosa de NaOH 10 N (0,7 ml, 6,54 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 16 horas, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc=4:1), obteniendo 2- metil-4-(1-(metilsulfonyl)ciclopropil)-1-nitrobenceno (92.0 mg, 17%) en forma de un aceite amarillo.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,58 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,89-1,92 (m, 2H), 1,30-1,33 (m, 2H)

(b) Síntesis de 2-(bromometil)-4-(1-(metilsulfonyl)ciclopropil)-1-nitrobenceno

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-d se repitió excepto por el uso de 2-metil-4-(1-(metilsulfonyl)ciclopropil)-1-nitrobenceno (95,0 mg, 0,37 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-(bromometil)-4-(1-(metilsulfonyl)ciclopropil)-1-nitrobenceno (102,0 mg).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,79 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,69 (dd, 1H, J=8,4, 2,0 Hz), 4,83 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,90-1,95 (m, 2H), 1,34-1,37 (m, 2H)

(e) Síntesis de 5-(1-(metilsulfonyl)ciclopropil)-2-nitrobenzaldehído

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-e se repitió excepto por el uso de 2-(bromometil)-4-(1-(metilsulfonyl)cyclopropyl)-1-nitrobenzene (100.0 mg) como material de partida, obteniendo 5-(1-(metilsulfonyl)cyclopropyl)-2-nitrobenzaldehyde (40,6 mg, rendimiento en 2 etapas: 41 %).

CL/EM (ESI+): 270 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,43 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J=8,2Hz), 8,03-8,07 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,96-1,99 (m, 2H), 1,35-1,39 (m, 2H)

(d) Síntesis de 5-(1-(metilsulfonyl)cyclopropyl)benzo[b]thiophen-2-carboxylate de metilo

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-f se repitió excepto por el uso de 5-(1-(metilsulfonyl)cyclopropyl)-2-nitrobenzaldehyde (40.0 mg, 0.15 mmoles) como material de partida, obteniendo 5-(1-(metilsulfonyl)cyclopropyl)benzo[b]thiophen-2-carboxylate de metilo (35,9 mg, 78 %).

CL/EM (ESI+): 311 (M+1)

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,04-8,07 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,90-1,91 (m, 2H), 1,34-1,36 (m, 2H)

(e) Síntesis de ácido 5-(1-(metilsulfonyl)cyclopropyl)benzo[b]thiophen-2-carboxílico

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-g se repitió excepto por el uso de metil 5-(1-(metilsulfonyl)cyclopropyl)benzo[b]thiophen-2-carboxylate (33.0 mg, 0.11 mmoles) como material de partida, obteniendo ácido 5-(1-(metilsulfonyl)cyclopropyl)benzo[b]thiophen-2-carboxílico (21,9 mg, 70 %).

CL/EM ESI (+): 297 (M+1)

RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 13,57 (brs, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=8,5Hz), 7,67 (d, 1H, J=8,9Hz), 2,88 (s, 3H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,35-1,38 (m, 2H)

Compuesto intermedio 7). Síntesis de ácido 6-cloro-5-(2-(metilsulfonyl)propyl)benzo[b]thiophen-2-carboxílico

(a) Síntesis de 1-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)etán-1-ona

Se disolvió AlCl₃ (5,8 g, 43,3 mmoles) en 1,2-dicloroetano (34,6 ml), y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (3,1 ml, 43,3 mmoles) a 0 °C. Se añadió 4-cloro-2-fluoro-1-metilbenzene (5,0 g, 34,6 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 0 °C durante 1 hora y después a 60 °C durante 16 horas. Se añadió solución acuosa de HCl 1 N gota a gota y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución acuosa sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc=9:1), obteniendo 1-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)etán-1-ona (4,9 g, 75 %) en forma de un aceite amarillo.

CL/EM ESI (+): 187 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,48 (d, 1H, J=8,1Hz), 7,10 (d, 1H, J=9,1Hz), 2,64 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)

(b) Síntesis de 2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)propán-2-ol

Se disolvió 1-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)etán-1-ona (4,9 g, 26,00 mmoles) en THF (260,0 ml) y se añadió solución 3,0 M de bromuro de metilmagnesio en Et₂O (26,0 ml) gota a gota a -8 °C. La mezcla de reacción se sometió a agitación durante 16 horas, se añadió solución acuosa de HCl 1 N gota a gota a 0 °C para desactivar la reacción, y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice-amina, n-Hex:EtOAc=2:1), obteniendo 2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)propán-2-ol (4,3 g, 82 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,04 (d, 1H, J=9,1Hz), 2,44 (s, 1H), 2,25 (d, 3H, J=1,7 Hz), 1,70 (s, 6H)

(c) Síntesis de 2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)propán-2-tiol

Se disolvió 2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)propán-2-ol (4,3 g, 21,40 mmoles) y se añadió reactivo de Lawesson (5,2 g, 12,80 mmoles) en tolueno (107,0 ml), y H₂O (0,5 ml). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 50 °C durante 16 horas, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución acuosa sat. de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:DCM=4:1), obteniendo 2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)propán-2-tiol (2,7 g, 59 %) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,31 (d, 1H, J=8,1Hz), 7,08 (d, 1H, J=9,1Hz), 2,89 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,92 (s, 6H)

(d) Síntesis de (2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)propán-2-il)(metil)sulfano

Se disolvió NaOH (357,0 mg, 8,92 mmoles) en EtOH (34,3 ml), y se añadió sulfato de dimetilo (1,0 ml, 10,29 mmoles) gota a gota. Se añadió 2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)propán-2-tiol (1,5 g, 6,86 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:DCM=6:1), obteniendo (2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)propán-2-il)(metil)sulfano (1,5 g, 93 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,27 (d, 1H, J=7,7Hz), 7,08 (d, 1H, J=9,2Hz), 2,25 (d, 3H, J=1,7Hz), 1,81-1,83 (m, 9H)

(e) Síntesis de 1-cloro-5-fluoro-4-metil-2-(2-(metilsulfonyl)propyl)benzene

Se disolvió (2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)propán-2-il)(metil)sulfano (1,5 g, 6,36 mmoles) en AcOH (31,8 ml) y se añadió solución acuosa al 35 % en peso de H₂O₂ (6,4 ml). La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución acuosa sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice-amina, n-Hex:EtOAc=4:1), obteniendo 1-cloro-5-fluoro-4-metil-2-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benceno (1,6 g, 95 %) en forma de un sólido blanco.

CL/EM ESI (+): 265 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (d, 1H, J=8,1Hz), 7,09 (d, 1H, J=9,0Hz), 2,76 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,03 (s, 6H)

(f) Síntesis de 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benceno

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-d se repitió excepto por el uso de 1-cloro-5-fluoro-4-metil-2-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benceno (1,7 g, 6,35 mmoles) como material de partida, obteniendo 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benceno (2,2 g).

CL/EM ESI (+): 343 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (d, 1H, J=7,9Hz), 7,18 (d, 1H, J=9,1Hz), 4,47 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,06 (s, 6H)

(g) Síntesis de 4-cloro-2-fluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzaldehído

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-e se repitió excepto por el uso de 1-35 (bromometil)-4-cloro-2-fluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benceno (2,2 g) como material de partida, obteniendo 4-cloro-2-fluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzaldehído (1,0 g, rendimiento en 2 etapas: 57 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,29 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J=7,4Hz), 7,34 (d, 1H, J=9,6Hz), 2,78 (s, 3H), 2,09 (s, 6H)

(h) Síntesis de 6-cloro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-f se repitió excepto por el uso de 4-cloro-2-fluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzaldehído (1,0 g, 3,59 mmoles) como material de partida, obteniendo 6-cloro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (1,1 g, 91 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,14 (s, 6H)

(i) Síntesis de ácido 6-cloro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-g se repitió excepto por el uso de 6-cloro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (1,1 g, 3,26 mmoles) como material de partida, obteniendo ácido 6-cloro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico (998,0 mg, 92 %).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,67 (brs, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,04 (s, 6H)

Compuesto intermedio 8). Síntesis de ácido 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)tieno[2,3-c]piridín-2-carboxílico

(a) Síntesis de 2-(bromometil)-4-metil-5-nitropiridina

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-d se repitió excepto por el uso de 2,4-dimetil-5-nitropiridina (2,5 g, 16,43 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-(bromometil)-4-metil-5-nitropiridina (1,1 g, 28 %).

CL/EM ESI (+): 231 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,11 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,59 (s, 3H)

(b) Síntesis de 4-metil-2-((metilsulfonyl)metil)-5-nitropiridina

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-b se repitió excepto por el uso de 2-(bromometil)-4-metil-5-nitropiridina (1,1 g, 4,76 mmoles) como material de partida, obteniendo 4-metil-2-((metilsulfonyl)metil)-5-nitropiridina (980,0 mg, 89 %).

CL/EM ESI (+): 231 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,15 (s, 1H) 7,50 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,69 (s, 3H)

(c) Síntesis de 4-metil-2-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)-5-nitropiridina

Se disolvió 4-metil-2-((metilsulfonyl)metil)-5-nitropiridina (980,0 mg, 4,25 mmoles) en DMF anhidro (21,2 ml) y se añadió NaH al 60 % en peso (426,0 mg, 10,64 mmoles) y CH₃I (0,8 ml, 12,75 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadió H₂O a 0 °C, y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc=2:1), obteniendo 4-metil-2-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)-5-nitropiridina (290,0 mg, 26 %) en forma de un sólido blanco.

CL/EM ESI (+): 259 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,14 (s, 1H) 7,65 (s, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,92 (s, 6H)

(d) Síntesis de (E)-N,N-dimetil-2-(2-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)-5-nitropiridín-4-il)etén-1-amina

Se disolvió 4-metil-2-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)-5-nitropiridina (250,0 mg, 0,97 mmoles) en DMF anhidro (1,2 ml) y se añadió dimetilacetil de N,N-dimetilformamida (1,3 ml, 9,68 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación durante 1 hora, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc=1:1), obteniendo (E)-N,N-dimetil-2-(2-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)-5-nitropiridín-4-il)etén-1-amina (250,0 mg, 82 %) en forma de un sólido rojo.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,93 (s, 1H) 7,58 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, J=13,2Hz), 5,98 (d, 1H, J=13,2Hz), 3,05 (s, 6H), 2,95 (s, 3H), 1,87 (s, 6H)

(e) Síntesis de 2-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)-5-nitroisonicotinaldehído

Se disolvió (E)-N,N-dimetil-2-(2-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)-5-nitropiridín-4-il)etén-1-amina (250,0 mg, 0,80 mmoles) en THF (4,0 ml) y H₂O (4,0 ml), y se añadió metaperyodato sódico (512,0 mg, 2,39 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 40 °C durante 5 horas, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc, 1:1), obteniendo 2-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)-5-nitroisonicotinaldehído (130,0 mg, 60 %) en forma de un sólido amarillo.

CL/EM ESI (+): 273 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,55 (s, 1H) 9,41 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 2,87 (s, 3H), 1,95 (s, 6H)

(f) Síntesis de 5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)tieno[2,3-c]piridín-2-carboxilato de metilo

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-f se repitió excepto por el uso de 2-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)-5-nitroisonicotinaldehído (130,0 mg, 0,48 mmoles) como material de partida, obteniendo 5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)tieno[2,3-c]piridín-2-carboxilato de metilo (110,0 mg, 74 %).

CL/EM ESI (+): 314 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,16 (s, 1H) 8,10 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,98 (s, 6H)

(g) Síntesis de ácido 5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)tieno[2,3-c]piridín-2-carboxílico

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-g se repitió excepto por el uso de 5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)tieno[2,3-c]piridín-2-carboxilato de metilo (110,0 mg, 7,64 mmoles) como un material de partida, obteniendo ácido 5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)tieno[2,3-c]piridín-2-carboxílico (100,0 mg, 95 %).

CL/EM ESI (+): 300 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,37 (s, 1H) 8,28 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,86 (s, 6H)

Compuesto intermedio 9). Síntesis de ácido 6-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

(a) Síntesis de 2-fluoro-1-metil-4-((metilsulfonil)metil)benceno

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-b se repitió excepto por el uso de 4-(bromometil)-2-fluoro-1-metilbenceno (1,0 g, 4,92 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-fluoro-1-metil-4-((metilsulfonil)metil)benceno (813,0 mg, 82 %).

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,23 (t, 1H, J=8,1Hz), 7,07-7,10 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)

(b) Síntesis de 2-fluoro-1-metil-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il) benceno

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-c se repitió excepto por el uso de 2-fluoro-1-metil-4-((metilsulfonil)metil)benceno (81,0 mg, 4,02 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-fluoro-1-metil-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benceno (620 mg, 67 %).

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,26-7,32 (m, 2H), 7,21 (t, 1H, J=8,4Hz), 2,54 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,82 (s, 6H)

(c) Síntesis de 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benceno

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-d se repitió excepto por el uso de 2-fluoro-1-metil-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benceno (620,0 mg, 2,69 mmoles), obteniendo 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benceno (680,0 mg, 79 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35-7,46 (m, 3H), 4,51 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,84 (s, 6H)

(d) Síntesis de 2-fluoro-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzaldehído

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-e se repitió excepto por el uso de 1-(bromometil)-2-fluoro-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benceno (650,0 mg, 2,10 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-fluoro-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzaldehído (330,0 mg, 64%).

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 10,23 (s, 1H), 7,88 (t, 1H, J=8,3Hz), 7,60-7,64 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,78 (s, 6H)

(e) Síntesis de 6-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-f se repitió excepto por el uso de 2-fluoro-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzaldehído (350,0 mg, 1,43 mmoles) como material de partida, obteniendo 6-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (265,0 mg, 59 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=8,6Hz), 7,73 (dd, 1H, J=8,6, 1,7Hz), 3,90 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,84 (s, 6H)

(f) Síntesis de ácido 6-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-g se repitió excepto por el uso de metil 6-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato (265,0 mg, 0,85 mmoles) as a starting material to obtain 6-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxylic acid (230,0 mg, 91%). CL/EM ESI (-): 297 (M-1)

Compuesto intermedio 10). Síntesis de ácido 5-(4-(metilsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxylic

(a) Síntesis de 4-(4-fluoro-3-methylphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol

Se disolvió 4-bromo-1-fluoro-2-methylbenzene (1,0 g, 5,29 mmoles) en THF anhidro THF (26,0 ml), y se añadió solución 1,6 M de n-BuLi en THF (3,5 ml, 5,55 mmoles) y tetrahydro-4H-pyran-4-one (556,0 mg, 5,55 mmoles) a -78 °C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 0 °C durante 2 horas. Se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc=1:1), obteniendo 4-(4-fluoro-3-methylphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol (800,0 mg, 72 %) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,31 (dd, 1H, J=7,3, 2,2Hz), 7,26 (m, 1H), 6,99 (t, 1H, J=8,9Hz), 3,84-3,98 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,08-2,18 (m, 2H), 1,65-1,69 (m, 3H)

(b) Síntesis de 4-(4-fluoro-3-methylphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-thiol

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 7-c se repitió excepto por el uso de 4-(4-fluoro-3-methylphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol (800,0 mg, 3,80 mmoles) como material de partida, obteniendo 4-(4-fluoro-3-methylphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-thiol (450,0 mg, 52 %).

RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 7,40 (dd, 1H, J=7,4, 2,4Hz), 7,32 (m, 1H), 7,10 (t, 1H, J=8,9Hz), 3,76-3,82 (m, 2H), 3,65-3,69 (m, 2H), 3,26 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,08-2,18 (m, 4H)

(c) Síntesis de 4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-4-(methylthio)tetrahydro-2H-pyran

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 7-d se repitió excepto por el uso de 4-(4-fluoro-3-methylphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-thiol (450,0 mg, 1,99 mmoles) como material de partida, obteniendo 4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-4-(methylthio)tetrahydro-2H-pyran (300,0 mg, 63 %).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,33 (d, 1H, J=7,4Hz), 7,25 (m, 1H), 7,09 (t, 1H, J=9,0Hz), 3,77-3,82 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,04-2,12 (m, 4H), 1,60 (s, 3H)

(d) Síntesis de 4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 7-e se repitió excepto por el uso de 4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-4-(methylthio)tetrahydro-2H-pyran (300,0 mg, 1,25 mmoles) como material de partida, obteniendo 4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran (300,0 mg, 89 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,39 (dd, 1H, J=7,0, 2,4Hz), 7,33 (m, 1H), 7,10 (t, 1H, J=8,8Hz), 3,98-4,02 (m, 2H), 3,40 (t, 2H, J=1,7Hz), 2,55-2,63 (m, 2H), 2,42-2,47 (m, 5H), 2,33 (s, 3H)

(e) Síntesis de 4-(3-(bromomethyl)-4-fluorophenyl)-4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-d se repitió excepto por el uso de 4-(4-fluoro-3-methylphenyl)-4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran (300,0 mg, 1,10 mmoles) como material de partida, obteniendo 4-(3-(bromomethyl)-4-fluorophenyl)-4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran (340,0 mg, 88%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,59 (dd, 1H, J=6,9, 2,6Hz), 7,50 (m, 1H), 7,19 (t, 1H, J=8,9Hz), 4,54 (s, 2H), 3,98-4,02 (m, 2H), 3,36-3,42 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2,42-2,50 (m, 5H)

(f) Síntesis de 2-fluoro-5-(4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzaldehyde

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-e se repitió excepto por el uso de 4-(3-(bromomethyl)-4-fluorophenyl)-4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran (350,0 mg, 1,00 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-fluoro-5-(4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzaldehyde (220,0 mg, 76%).

CL/EM ESI (-): 285 (M-1)

(g) Síntesis de 5-(4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxylate de metilo

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-f se repitió excepto por el uso de 2-fluoro-5-(4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzaldehyde (110,0 mg, 0,38 mmoles) como material de partida, obteniendo 5-(4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxylate de metilo (124,0 mg, 91 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,06-8,09 (m, 2H), 7,97 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,66 (dd, 1H, J=8,7, 1,9Hz), 4,03-4,06 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,43 (t, 2H, J=1,6Hz), 2,56-2,72 (m, 4H), 2,49 (s, 3H)

(h) Síntesis de ácido 5-(4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxylic

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-g se repitió excepto por el uso de 5-(4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxylate de metilo (124,0 mg, 0,35 mmoles) como material de partida, obteniendo ácido 5-(4-(methylsulfonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxylic (104,0 mg, 87 %).

CL/EM ESI (-): 339 (M-1)

Compuesto intermedio 11). Síntesis de ácido 6-(2-(methylsulfonyl)propyl)-1H-indole-2-carboxylic

(a) Síntesis de 2-(3-bromo-4-methylphenyl)propyl-2-ol

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 7-b se repitió, excepto por el uso de 1-(3-bromo-4-methylphenyl)ethanol (1,0 g, 4,69 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-(3-bromo-4-methylphenyl)propyl-2-ol (1,0 g, 96%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,31 (dd, 1H, J=7,9, 1,8Hz), 7,20 (d, 1H, J=7,9Hz), 2,38 (s, 3H), 1,70 (s, 1H), 1,56 (s, 6H)

(b) Síntesis de 2-(3-bromo-4-metilfenil)propán-2-ol

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 7-c se repitió excepto por el uso de 2-(3-bromo-4-metilfenil)propán-2-ol (1,0 g, 4,50 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-(3-bromo-4-metilfenil)propán-2-ol (1,0 g, 92 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,71 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,18 (d, 1H, J=8,0Hz), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,79 (s, 6H)

(c) Síntesis de 2-(3-bromo-4-metilfenil)propán-2-il(metil)sulfano

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 7-d se repitió excepto por el uso de 2-(3-bromo-4-metilfenil)propán-2-ol (1,0 g, 4,08 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-(3-bromo-4-metilfenil)propán-2-il(metil)sulfano (872,7 mg, 83%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (d, 1H, J=2,0Hz), 7,36 (dd, 1H, J=8,0, 2,0Hz), 7,18 (d, 1H, J=8,0Hz), 2,37 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,66 (s, 6H)

(d) Síntesis de 2-bromo-1-metil-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benceno

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 7-e se repitió excepto por el uso de 2-(3-bromo-4-metilfenil)propán-2-il(metil)sulfano (871,0 mg, 3,36 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-bromo-1-metil-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benceno (973,7 mg, cuant.).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J=8,1Hz), 7,27 (d, 1H, J=8,1Hz), 2,56 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,82 (s, 6H)

(e) Síntesis de 2-bromo-1-(bromometil)-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benceno

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-d se repitió excepto por el uso de 2-bromo-1-metil-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benceno (972,0 mg, 3,34 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-bromo-1-(bromometil)-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benceno (894,4 mg, 72%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (d, 1H, J=2,0Hz), 7,61 (dd, 1H, J=8,2, 2,0Hz), 7,50 (d, 1H, J=8,2Hz), 4,59 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,84 (s, 6H)

(f) Síntesis de 2-bromo-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzaldehído

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-e se repitió excepto por el uso de 2-bromo-1-(bromometil)-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benceno (890,0 mg, 2,41 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-bromo-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzaldehído (475,9 mg, 65%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,36 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J=8,3Hz), 7,92 (d, 1H, J=1,8Hz), 7,74 (dd, 1H, J=8,3, 1,2Hz), 2,62 (s, 3H), 1,88 (s, 6H)

(g) Síntesis de (Z)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(2-bromo-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)fenil)acrilato de metilo

Se disolvió 2-bromo-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzaldehído (441,0 mg, 1,45 mmoles), 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (622,0 mg, 1,88 mmoles) y DBU (330,0 mg, 2,17 mmoles) en CH₂Cl₂ (14,5 mL). La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente for 30 minutos, H₂O was added, and se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (amine gel de sílice, n-Hex:EtOAc=1:1), obteniendo (Z)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(2-bromo-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)fenil)acrilato de metilo (570,0 mg, 77 %).

CL/EM ESI (+): 510 (M+I)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,32-7,37 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 2H), 6,55 (brs, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,82 (s, 6H)

(h) Síntesis de 6-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)-1H-indo1-2-carboxilato de metilo

Metil (Z)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(2-bromo-4-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)fenil)acrilato (570,0 mg, 1,12 mmoles), CuI (42,5 mg, 0,22 mmoles), 1-proline (51,4 mg, 0,45 mmoles) and K₂CO₃ (463,0 mg, 3,35 mmoles) were dissolved in 1,4-dioxane (5,6 mL). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 100°C for 2 days, H₂O was added, and se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (amine gel de sílice, n-Hex:EtOAc=1:1), obteniendo metil 6-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)-1H-indo1-2-carboxilato (227,0 mg, 69%).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,02 (s, 1H), 7,67-7,69 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H, J=8,6, 1,8Hz), 7,16 (d, 1H, J=1,5Hz), 3,88 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,80 (s, 6H)

(i) Síntesis de 6-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)-1H-indo1-2-carboxylic acid hydrochloride

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-g se repitió excepto por el uso de 6-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)-1H-indo1-2-carboxilato de metilo (227,0 mg, 0,77 mmoles) como material de partida, obteniendo hidrocloreto de ácido 6-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)-1H-indo1-2-carboxílico (170,0 mg, 79 %).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,02 (brs, 1H), 11,82 (s, 1H), 7,64-7,67 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H, J=8,8, 1,6Hz), 7,07 (d, 1H, J=1,6Hz), 2,67 (s, 3H), 1,80 (s, 6H)

Compuesto intermedio 12). Síntesis de ácido 5-(2-((2-metoxietil)sulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

(a) Síntesis de 2-(4-fluoro-3-metilfenil)propán-2-ol

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 7-b se repitió excepto por el uso de 1-(4-fluoro-3-metilfenil)etán-1-ona (1,0 g, 6,57 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-(4-fluoro-3-metilfenil)propán-2-ol (872,0 mg, 79 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (dd, 1H, J=7,4, 2, 1Hz), 7,25 (m, 1H), 6,95 (t, 1H, J=8,9Hz), 2,28 (s, 3H), 1,71 (s, 1H), 1,57 (s, 6H)

(b) Síntesis de 2-(4-fluoro-3-metilfenil)propán-2-tiol

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 7-c se repitió excepto por el uso de 2-(4-fluoro-3-metilfenil)propán-2-ol (872,0 mg, 5,18 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-(4-fluoro-3-metilfenil)propán-2-tiol (955,0 mg, 85 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (dd, 1H, J=7,1, 2,3Hz), 7,32 (m, 1H), 6,93 (t, 1H, J=8,9Hz), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,81 (s, 6H)

(c) Síntesis de (2-(4-fluoro-3-metilfenil)propán-2-il)(2-metoxietil)sulfano

Se disolvió 2-(4-fluoro-3-metilfenil)propán-2-tiol (400,0 mg, 2,17 mmoles) en DMF anhidro (16,3 ml), y se añadió 1-bromo-2-metoxietano (392,0 mg, 2,82 mmoles) y Cs₂CO₃ (1,4 g, 4,34 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 70 °C durante 5 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió H₂O, y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc=9:1), obteniendo (2-(4-fluoro-3-metilfenil)propán-2-il)(2-metoxietil)sulfano (420,0 mg, 80 %) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (dd, 1H, J=7,4, 2,3Hz), 7,29 (m, 1H), 6,92 (t, 1H, J=8,9Hz), 3,32 (t, 2H, J=6,7Hz), 3,26 (s, 3H), 2,43 (t, 2H, J=6,7Hz), 2,27 (s, 3H), 1,68 (s, 6H)

(d) Síntesis de 1-fluoro-4-(2-((2-metoxietil)sulfonyl)propán-2-il)-2-metilbenceno

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 7-e se repitió excepto por el uso de (2-(4-fluoro-3-metilfenil)propán-2-il)(2-metoxietil)sulfano (420,0 mg, 1,73 mmoles) como material de partida, obteniendo 1-fluoro-4-(2-((2-metoxietil)sulfonyl)propán-2-il)-2-metilbenceno (410,0 mg, 86 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,40 (m, 2H), 7,02 (t, 1H, J=8,9Hz), 3,64 (t, 2H, J=6,7Hz), 3,29 (s, 3H), 2,91 (t, 2H, J=6,7Hz), 2,30 (s, 3H), 1,82 (s, 6H)

(e) Síntesis de 2-(bromometil)-1-fluoro-4-(2-((2-metoxietil)sulfonyl)propán-2-il)benceno

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-d se repitió excepto por el uso de 1-fluoro-4-(2-((2-metoxietil)sulfonyl)propán-2-il)-2-metilbenceno (410,0 mg, 1,49 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-(bromometil)-1-fluoro-4-(2-((2-metoxietil)sulfonyl)propán-2-il)benceno (40,0 mg, 8 %).

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,65 (dd, 1H, J=7,0, 2,6Hz), 7,58 (m, 1H), 7,10 (t, 1H, J=9,0Hz), 4,52 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, J=6,5Hz), 3,29 (s, 3H), 2,93 (t, 2H, J=6,5Hz), 1,84 (s, 6H)

(f) Síntesis de 2-fluoro-5-(2-((2-metoxietil)sulfonyl)propán-2-il)benzaldehído

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-e se repitió excepto por el uso de 2-(bromometil)-1-fluoro-4-(2-((2-metoxietil)sulfonyl)propán-2-il)benceno (60,0 mg, 0,17 mmoles) como material de partida, obteniendo 2-fluoro-5-(2-((2-metoxietil)sulfonyl)propán-2-il)benzaldehído (36,0 mg, 74 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,30 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H, J=6,4, 2,7Hz), 7,93 (m, 1H), 7,17 (t, 1H, J=9,2Hz), 3,62 (t, 2H, J=6,4Hz), 3,23 (s, 3H), 2,87 (t, 2H, J=6,4Hz), 1,80 (s, 6H)

(g) Síntesis de 5-(2-((2-metoxietil)sulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-f se repitió excepto por el uso de 2-fluoro-5-(2-((2-metoxietil)sulfonyl)propán-2-il)benzaldehído (36,0 mg, 0,13 mmoles) como material de partida, obteniendo 5-(2-((2-metoxietil)sulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (30,0 mg, 67 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,78 (dd, 1H, J=8,7, 2,0Hz), 3,96 (s, 3H), 3,63 (t, 2H, J=6,4Hz), 3,25 (s, 3H), 2,91 (t, 2H, J=6,4Hz), 1,93 (s, 6H)

(h) Síntesis de ácido 5-(2-((2-metoxietil)sulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-g se repitió excepto por el uso de 5-(2-((2-metoxietil)sulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (30,0 mg, 0,08 mmoles) como material de partida, obteniendo ácido 5-(2-((2-metoxietil)sulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico (27,0 mg, 94 %).

CL/EM ESI (-): 341 (M-1)

Compuesto intermedio 13). Síntesis de ácido 5-((S-metilsulfonimidoil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

(a) Síntesis de (4-fluoro-3-metilbencil)(metil)sulfano

Se disolvió 4-(bromometil)-1-fluoro-2-metilbenceno (1,0 g, 4,92 mmoles) y metanotiolato sódico (380,0 mg, 5,42 mmoles) en DMF (24,6 ml). La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 16 horas,

se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:CH₂Cl₂=4:1), obteniendo (4-fluoro-3-metilbencil)(metil)sulfano (709,0 mg, 85 %) en forma de un líquido incoloro. RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,12 (d, 1H, J=7,3Hz), 7,06 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,99 (s, 3H)

(b) Síntesis de (E)-N-((4-fluoro-3-metilbencil)(metil)-11,4-sulfanilidén)-4-nitrobenzenosulfonamida

Se disolvió (4-fluoro-3-metilbencil)(metil)sulfano (600,0 mg, 3,52 mmoles), 4-nitrobenzenosulfonamida (869,0 mg, 4,39 mmoles) y (diacetoxiyodo)benceno (1,7 g, 5,37 mmoles) en CH₃CN (35,8 ml). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 90 °C durante 16 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de fase inversa (gel de sílice C18, CH₃CN:H₂O), obteniendo (E)-N-((4-fluoro-3-metilbencil)(metil)-11,4-sulfanilidén)-4-nitrobenzenosulfonamida (606,0 mg, 46 %).

CL/EM ESI (+): 371 (M+1)

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,18 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,88 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,01-7,05 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 4,16 (d, 1H, J=12,8Hz), 4,07 (d, 1H, J=12,8Hz), 2,66 (s, 3H), 2,20 (d, 3H, J=1,9Hz)

(c) Síntesis de N-((4-fluoro-3-metilbencil)(metil)(oxo)-λ⁶-sulfanilidén)-4-nitrobenzeno sulfonamida

Se disolvió (E)-N-((4-fluoro-3-metilbencil)(metil)-λ⁶-sulfanilidén)-4-nitrobenzeno sulfonamida (600,0 mg, 1,62 mmoles), RuCl₃·H₂O (36,5 mg, 0,16 mmoles) y NaIO₄ (520,0 mg, 2,43 mmoles) en una mezcla de CH₂Cl₂/H₂O (16,3 ml, 10/3 v/v). La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadió H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice-amina, n-Hex:EtOAc=1:2), obteniendo N-((4-fluoro-3-metilbencil)(metil)(oxo)-λ⁶-sulfanilidén)-4-nitrobenzenosulfonamida (546,0 mg, 87 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (d, 2H, J=9,0Hz), 8,14 (d, 2H, J=9,0Hz), 7,30 (dd, 1H, J=6,9, 1,9Hz), 7,25 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,31 (d, 3H, J=1,8Hz)

(d) Síntesis de N-((3-(bromometil)-4-fluorobencil)(metil)(oxo)-11,6-sulfanilidén)-4-nitrobenzeno sulfonamida

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-d se repitió excepto por el uso de N-((4-fluoro-3-metilbencil)(metil)(oxo)-11,6-sulfanilidén)-4-nitrobenzeno sulfonamida (546,0 mg, 1,41 mmoles) como material de partida, obteniendo N-((3-(bromometil)-4-fluorobencil)(metil)(oxo)-11,6-sulfanilidén)-4-nitrobenzenosulfonamida (657,0 mg, cuant.).

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,32 (d, 2H, J=9,0Hz), 8,13 (d, 2H, J=9,0Hz), 7,52 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,13 (s, 3H)

(e) Síntesis de N-((4-fluoro-3-formilbencil)(metil)(oxo)-11,6-sulfanilidén)-4-nitrobenzeno sulfonamida

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-e se repitió excepto por el uso de N-((3-(bromometil)-4-fluorobencil)(metil)(oxo)-11,6-sulfanilidén)-4-nitrobenzeno sulfonamida (657,0 mg, 1,41 mmoles) como material de partida, obteniendo N-((4-fluoro-3-formilbencil)(metil)(oxo)-11,6-sulfanilidén)-4-nitrobenzenosulfonamida (357,7 mg, 63 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,38 (s, 1H), 8,33 (d, 2H, J=8,8Hz), 8,14 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,92 (dd, 1H, J=6,2, 2,4Hz), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,75-4,83 (m, 2H), 3,14 (s, 3H)

(f) Síntesis de 5-((S-metilsulfonimidoil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-f se repitió excepto por el uso de N-((4-fluoro-3-formilbencil)(metil)(oxo)-11,6-sulfanilidén)-4-nitrobenzenosulfonamida (306,0 mg, 0,77 mmoles) como material de partida, obteniendo 5-((S-metilsulfonimidoil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (139,0 mg, 65 %).

CL/EM ESI (+): 284 (M+1)

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,08 (s, 1H), 7,91-7,93 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H, J=8,5, 1,7Hz), 4,52 (d, 1H, J=13,1Hz), 4,36 (d, 1H, J=13,1Hz), 3,97 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 2,97 (s, 3H)

(g) Síntesis de ácido 5-((S-metilsulfonimidoil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-g se repitió excepto por el uso de metil 5-((S-metilsulfonimidoil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxilato (137,0 mg, 0,48 mmoles) as a starting material, obteniendo 5-((S-metilsulfonimidoil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxílico acid (93,4 mg, 46 %). CL/EM ESI (+): 270 (M+1)

RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=8,3Hz), 8,04 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H, J=8,4, 1,4Hz), 4,55-4,57 (m, 3H), 2,86 (d, 3H, J=3,5Hz)

Compuesto intermedio 14). Síntesis de ácido 5-(1,1-dioxidotetrahidrotiofén-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

(a) Síntesis de 5-(1,1-dioxidotetrahidrotiofén-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo

Se disolvió 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno (124,0 mg, 1,03 mmoles) en THF anhidro (7,3 ml) y se añadió gota a gota solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (1,5 ml, 1,55 mmoles) a -20 °C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió ZnCl₂ (211,0 mg, 1,55 mmoles) a -20 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente, se añadió 5-bromobenzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (200,0 mg, 0,74 mmoles), Pd(OAc)₂ (8,3 mg, 0,04 mmoles) y XPhos (35,2 mg, 0,07 mmoles) y se sometió a agitación a 65 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió H₂O y

se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc=9:1), obteniendo 5-(1,1-dioxidotetrahidrotiofén-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (60,0 mg, 26 %) en forma de un sólido blanquecino.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (s, 1H), 7,89-7,91 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H, J=8,4, 2,0Hz), 4,30 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,95-3,35 (m, 3H), 2,22-2,58 (m, 3H)

(b) Síntesis de ácido 5-(1,1-dioxidotetrahidrotiofén-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-g se repitió excepto por el uso de 5-(1,1-dioxidotetrahidrotiofén-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (70,0 mg, 0,23 mmoles) como material de partida, obteniendo ácido 5-(1,1-dioxidotetrahidrotiofén-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico (60,0 mg, 90 %) en forma de un sólido blanco.

CL/EM ESI (-): 295 (M-1)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,55 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J=8,5Hz), 8,02 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, J=8,4Hz), 4,50 (m, 1H), 3,17-3,36 (m, 2H), 2,38-2,46 (m, 2H), 2,13-2,28 (m, 2H)

Compuesto intermedio 15) Síntesis de ácido 5-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

(a) Síntesis de 5-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 14-a se repitió excepto por el uso de 5-bromobenzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (95,0 mg, 0,35 mmoles) y 1,1-dióxido de tetrahidro-2H-tiopirano (66,0 mg, 0,49 mmoles) como material de partida, obteniendo 5-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (26,0 mg, 23 %) en forma de un sólido blanquecino.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J=8,5Hz), 7,53 (d, 1H, J=8,5Hz), 4,15 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,09-3,29 (m, 2H), 1,56-2,59 (m, 6H)

(b) Síntesis de ácido 5-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico

El procedimiento de síntesis del compuesto intermedio 1-g se repitió excepto por el uso de 5-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxilato de metilo (26,0 mg, 0,08 mmoles) como material de partida, obteniendo ácido 5-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico (22,0 mg, 88 %) en forma de un sólido blanco.

CL/EM ESI (-): 309 (M-1)

Ejemplo 1). Síntesis de N-(3-cloro-5-(2-(3-etoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

(a) Síntesis de cloruro de 3-cloro-5-nitrobenzoilo

Se disolvió ácido 3-cloro-5-nitrobenzoico (5,0 g, 24,81 mmoles) en SOCl₂ (10,0 ml, 137,00 mmoles), y se añadió una cantidad catalítica de DMF anhidro. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 110 °C durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida, obteniendo cloruro de 3-cloro-5-nitrobenzoilo (5,3 g, quant.) en forma de un líquido amarillo sin purificación.

(b) Síntesis de (3-cloro-5-nitrofenil)(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)metanona

Se disolvió cloruro de 3-cloro-5-nitrobenzoilo (5,0 g, 22,70 mmoles) en Et₂O anhidro (230,0 ml) y ácido (3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)borónico (5,4 g, 22,70 mmoles), Pd(dba)₂ (1,3 g, 2,27 mmoles), PPh₃ (1,2 g, 4,54 mmoles) y se añadió tiofén-2-carboxilato de cobre (4,3 g, 22,70 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 15 horas, se filtró a través de Celite y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice-amina, n-Hex:EtOAc 9:1), obteniendo (3-cloro-5-nitrofenil)(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)metanona (4,2 g, 41 %) en forma de un aceite amarillo.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,90 (s, 3H)

(c) Síntesis de 1-cloro-3-(dicloro(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)metil)-5-nitrobenceno

Se disolvió (3-cloro-5-nitrofenil)(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)metanona (4,0 g, 10,65 mmoles) en 1,2-dibromoetano (106,0 ml) y se añadió PCl₅ (11,1 g, 53,24 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 110 °C durante 24 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución de NaHCO₃ en agua helada, se sometió a agitación vigorosa y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (amine gel de sílice, n-Hex:EtOAc=20:1), obteniendo 1-cloro-3-(dicloro(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)metil)-5-nitrobenceno (1,4 g, 30 %) en forma de un aceite amarillo.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,37 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,84 (s, 3H)

(d) Síntesis de 1-cloro-3-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)-5-nitrobenceno

Se añadió solución 1 M de TiCl₄ en CH₂Cl₂ (0,6 ml, 0,63 mmoles) a una solución 1,2 M de dimetilzinc en tolueno (7,8 ml, 9,41 mmoles) a -40 °C, y se sometió a agitación durante 1 hora. Se añadió lentamente 1-cloro-3-(dicloro(3-metoxi-

5-(trifluorometoxi)fenil)metil)-5-nitrobenceno (1,4 g, 3,14 mmoles) en CH_2Cl_2 (11,4 ml) gota a gota a -40°C , y la mezcla de reacción se calentó a 0°C y se sometió a agitación durante 18 horas. Se añadió H_2O y la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 . El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice-amina, n-Hex:EtOAc=9:1), obteniendo 1-cloro-3-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)-5-nitrobenceno (750,0 mg, 61 %) en forma de un sólido amarillo.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,62-6,65 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,70 (s, 6H)

(e) Síntesis de 3-(2-(3-cloro-5-nitrofenil)propán-2-il)-5-(trifluorometoxi)fenol

Se disolvió 1-cloro-3-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)-5-nitrobenceno (450,0 mg, 1,15 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (8,0 ml) y se añadió lentamente solución de BBr_3 1 M en CH_2Cl_2 (3,5 ml, 3,46 mmoles) gota a gota a 0°C . La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 8 horas, se añadió H_2O a 0°C , y se extrajo con CH_2Cl_2 . El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc=3:1), obteniendo 3-(2-(3-cloro-5-nitrofenil)propán-2-il)-5-(trifluorometoxi)fenol (380,0 mg, 88 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 1,69 (s, 6H)

(f) Síntesis de 1-cloro-3-(2-(3-etoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)-5-nitrobenceno

Se disolvió 3-(2-(3-cloro-5-nitrofenil)propán-2-il)-5-(trifluorometoxi)fenol (370,0 mg, 0,98 mmoles) en DMF anhidro (9,8 ml), y se añadió K_2CO_3 (406,0 mg, 2,94 mmoles) y yodoetano (158,0 ml, 1,97 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 40°C durante 15 horas, se añadió H_2O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc 9:1), obteniendo 1-cloro-3-(2-(3-etoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)-5-nitrobenceno (386,0 mg, 97 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,60-6,63 (m, 3H), 3,98 (q, 2H, $J=7,0\text{Hz}$), 1,69 (s, 6H), 1,40 (t, 3H, $J=7,0\text{Hz}$)

(g) Síntesis de 3-cloro-5-(2-(3-etoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)anilina

Se disolvió 1-cloro-3-(2-(3-etoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)-5-nitrobenceno (380,0 mg, 0,94 mmoles) en una mezcla de MeOH/ H_2O (10,0 ml, 9/1 v/v) y se añadió Zn (616,0 mg, 9,43 mmoles) y NH_4Cl (504,0 mg, 9,43 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ultrasonizó a 40°C durante 40 minutos, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice-amina, n-Hex:EtOAc=1:1), obteniendo 3-cloro-5-(2-(3-etoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)anilina (350,0 mg, 98%) en forma de un sólido blanco.

CL/EM ESI (+): 374 (M+H)

(h) Síntesis de N-(3-cloro-5-(2-(3-etoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

Se disolvió ácido 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico (38,8 mg, 0,13 mmoles), 3-cloro-5-(2-(3-etoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)anilina (48,6 mg, 0,13 mmoles) y HATU (53,0 mg, 0,14 mmoles) en DMF anhidro (1,3 ml) y se añadió DIPEA (44,0 μl , 0,24 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 40°C durante 3 horas, se añadió H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de fase inversa (gel de sílice C18, ácido fórmico al 0,1 % en CH_3CN :ácido fórmico al 0,1 % en H_2O), obteniendo N-(3-cloro-5-(2-(3-etoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida (35,0 mg, 41 %) en forma de un sólido blanco.

CL/EM ESI (+): 654 (M+1)

RMN- ^1H (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,65 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$), 7,52 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,01 (q, 2H, $J=6,9\text{Hz}$), 2,73 (s, 3H), 1,84 (s, 6H), 1,64 (s, 6H), 1,29 (t, 3H, $J=6,9\text{Hz}$)

Se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 2 a 16 mediante la ruta de síntesis del Ejemplo 1 y se proporcionan los datos de estos compuestos a continuación.

[Tabla 2]

Ej.	Compuesto	Datos de análisis
2	N-(3-cloro-5-(2-(3-propoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 668 (M+1) RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,65 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$), 7,53 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,93 (t, 2H, $J=6,4\text{Hz}$), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,67-1,73 (m, 2H), 1,64 (s, 6H), 0,96 (t, 3H, $J=8,8\text{Hz}$)
3	N-(3-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)-5-nitrofenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 606 (M+1)

	il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8 10,50 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,72 (t, 2H, J=9,6Hz), 7,63 (s, 1H), 7,31 (t, 1H, J=8,0Hz), 7,01 (d, 1H, J=8,0Hz), 6,78 (d, 2H, J=6,4Hz), 6,70 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,65 (s, 6H)
--	--	---

(continuación)

Ej.	Compuesto	Datos de análisis
4	N-(3-bromo-5-(2-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 770 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8 10,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8,8Hz), 8,04 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,81 (t, 1H, J=5,1,9 Hz), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,68 (s, 6H)
5	N-(3-cloro-5-(2-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (-): 724 (M-1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8 10,66 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,92 (t, 1H, J=1,6Hz), 7,75 (dd, 1H, J=8,8, 2,0Hz), 7,56 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,81 (tt, 1H, J=51,6, 3,2Hz), 2,74 (s, 3H), 1,86 (s, 6H), 1,69 (s, 6H)
6	N-(3-metoxi-5-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 636 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8 10,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,73 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,41 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,79 (d, 2H, J=8,8Hz), 6,71 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,84 (s, 6H), 1,62 (s, 6H)
7	N-(3-cloro-5-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 640 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8 10,66 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,52 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,64 (s, 6H)
8	N-(3-cloro-5-(2-(3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 739 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8 10,65 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,89 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,54 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,07-4,10 (m, 2H), 3,54-3,55 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,43-2,64 (m, 6H), 1,85 (s, 6H), 1,64 (s, 6H)
9	N-(3-bromo-5-(2-(3-isopropoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 712 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8 10,61 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,7Hz), 8,03 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J=8,6Hz), 7,59 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,64 (s, 6H), 1,24 (d, 6H, J=6,0Hz)
10	N-(3-(2-(3-(but-2-in-1-ilo)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)-5-clorofenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (-): 676 (M-1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8 10,66 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,91 (t, 1H, J=2,0Hz), 7,75 (dd, 1H, J=8,8, 2,0Hz), 7,55 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,86 (s, 6H), 1,80 (s, 3H), 1,66 (s, 6H)
11	N-(3-cloro-5-(2-(3-isobutoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (-): 680 (M-1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8 10,66 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,90 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J=8,8, 2,0Hz), 7,54 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,76 (d, 2H, J=6,4Hz), 2,74 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,86 (s, 6H), 1,66 (s, 6H), 0,97 (d, 6H, J=6,8Hz)
12	N-(3-cloro-5-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (-): 706 (M-1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8 10,66 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,90 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H, J=8,8, 2,0Hz), 7,55 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,82-4,88 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,86 (s, 6H), 1,67 (s, 6H)

(continuación)

Ej.	Compuesto	Datos de análisis
13	N-(3-cloro-5-(2-(3-(2,2-difluoroetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (-): 688 (M-1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8 10,65 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,90 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H, J=8,8, 1,6Hz), 7,55 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,38 (tt, 1H, J=54,4, 3,6Hz), 4,38 (td, 2H, J=14,4, 3,6Hz), 2,74 (s, 3H), 1,86 (s, 6H), 1,67 (s, 6H)
14	N-(3-(2-(3-(aliloxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)-5-clorofenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (-): 664 (M-1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8 10,65 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,54 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,37 (d, 1H, J=18,0Hz), 5,27 (d, 1H, J=9,6Hz), 4,60 (d, 2H, J=5,2Hz), 2,74 (s, 3H), 1,84 (s, 6H), 1,66 (s, 6H)
15	N-(3-cloro-5-(2-(3-ciclopropoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (-): 664 (M-1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8 10,65 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,91 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,55 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,86 (s, 6H), 1,66 (s, 6H), 0,65-0,79 (m, 4H)
16	N-(3-cloro-5-(2-(3-isopropoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 640 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 8 10,61 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8,4Hz), 8,03 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,60-4,66 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,64 (s, 6H), 1,24 (d, 6H, J=6,0Hz)

Ejemplo 17) Síntesis de N-(3-cloro-5-(2-(4-metoxifenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

(a) Síntesis de 1-cloro-3-(2-(4-metoxifenil)propán-2-il)-5-nitrobenceno

Se disolvió 1-(2-bromopropán-2-il)-3-cloro-5-nitrobenceno (30,0 mg, 0,11 mmoles) y anisol (0,1 ml, 1,07 mmoles) en 1,2-dicloroetano (1,1 ml) y se añadió AlCl₃ (44,0 mg, 0,33 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 12 horas, se añadió H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc=9:1), obteniendo 1-cloro-3-(2-(4-metoxifenil)propán-2-il)-5-nitrobenceno (40,0 mg, 90 %) en forma de un sólido amarillo.

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,03 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,11 (d, 2H, J=8,4Hz), 6,84 (d, 2H, J=8,6Hz), 3,81 (s, 3H), 1,70 (s, 6H)

(b) Síntesis de 3-cloro-5-(2-(4-metoxifenil)propán-2-il)anilina

Se repitió el procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-g, excepto en que se utilizó 1-cloro-3-(2-(4-metoxifenil)propán-2-il)-5-nitrobenceno (84,2 mg, 0,24 mmoles) como un material de partida, obteniendo 3-cloro-5-(2-(4-metoxifenil)propán-2-il)anilina (20,0 mg, 56 %).

CL/EM ESI (+): 276 (M+1)

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,14 (d, 2H, J=8,4Hz), 6,81 (d, 2H, J=8,6Hz), 6,64 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 1,59 (s, 6H)

(c) Síntesis de N-(3-cloro-5-(2-(4-metoxifenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

Se repitió el procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-h, excepto en que se utilizó 3-cloro-5-(2-(4-metoxifenil)propán-2-il)anilina (81,0 mg, 0,27 mmoles) como un material de partida, obteniendo N-(3-cloro-5-(2-(4-metoxifenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida (40,0 mg, 27 %). CL/EM ESI (+): 556 (M+1)

RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 10,64 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,87 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H, J=8,4, 1,6Hz), 7,54 (s, 1H), 7,17 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,00 (s, 1H), 6,88 (d, 2H, J=8,8Hz), 3,74 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,86 (s, 6H), 1,64 (s, 6H)

Los compuestos de los Ejemplos 18 a 33 y de los Ejemplos 35 y 36 se sintetizaron mediante la ruta de síntesis del Ejemplo 17, y se proporcionan los datos de estos compuestos a continuación.

[Tabla 3]

Ej.	Compuesto	Datos de análisis
18	N-(3-cloro-5-(2-(4-fluorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 544 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,64 (brs, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,52 (s, 1H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,65 (s, 6H)
19	N-(3-cloro-5-(2-(4-fluorofenil)propán-2-il)fenil)-6-fluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 562 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,66 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J=7,7Hz), 8,02 (d, 1H, J=13,1Hz), 7,86 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 (dd, 2H, J=8,7, 5,5Hz), 7,13 (t, 2H, J=8,8Hz), 7,03 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,92 (s, 6H), 1,64 (s, 6H)
20	N-(3-bromo-5-(2-(4-fluorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 588 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,61 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8,8Hz), 8,00 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,56 (s, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,84 (s, 6H), 1,64 (s, 6H)
21	N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-((metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 532 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8 10,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,4Hz), 8,02 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,50-7,53 (m, 2H), 7,37 (d, 2H, J=8,6Hz), 7,27 (d, 2H, J=8,6Hz), 7,03 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,65 (s, 6H)
22	N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 560 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,63 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,88 (m, 1H), 7,74 (dd, 1H, J=8,5, 1,6Hz), 7,50 (m, 1H), 7,37 (d, 2H, J=8,5Hz), 7,27 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,03 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,64 (s, 6H)
23	6-cloro-N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 594 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,67 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,37 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,27 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,04 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,64 (s, 6H)
24	N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(((trifluorometil)sulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 586 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,62 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,27 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,03 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 1,64 (s, 6H)
25	N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(fluoro(metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 550 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,67 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,21 (d, 1H, J=8,8Hz), 8,13 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,59 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,49 (m, 1H), 7,37 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,27 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,03 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, J=45,0Hz), 3,20 (s, 3H), 1,65 (s, 6H)
26	N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)tieno[2,3-c]piridín-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 561 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,83 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,38 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,28 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,08 (s, 1H), 2,87 (s, 3H), 1,88 (s, 6H), 1,66 (s, 6H)
27	N-(3-cloro-5-(2-(5-clorotiofén-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 566 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,68 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,90 (m, 1H), 7,74 (dd, 1H, J=8,8, 1,9Hz), 7,63 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,99 (d, 1H, J=3,9Hz), 6,86 (d, 1H, J=3,9Hz), 2,74 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,71 (s, 6H)
28	N-(3-cloro-5-(2-(5-isopropiltiofén-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 574 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,67 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8,5Hz), 7,88 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,67 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,75 (d, 1H, J=3,4Hz), 6,67 (d, 1H, J=3,3Hz), 3,08 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,70 (s, 6H), 1,22 (d, 6H, J=6,8Hz)

(continuación)

Ej.	Compuesto	Datos de análisis
29	N-(3-cloro-5-(2-(5-metoxitiofén-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 562 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,65 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8,6Hz), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,64 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,58 (d, 1H, J=3,8Hz), 6,10 (d, 1H J=3,8Hz), 3,79 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,66 (d, 6H)
30	N-(3-cloro-5-(2-(2-metoxitiofén-3-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 562 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,62 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,6Hz), 7,84 (t, 1H, J=1,6Hz), 7,75 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,55 (s, 1H), 6,97 (d, 1H J=1,6 Hz), 6,80 (d, 2H J=2,0Hz), 3,63 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,62 (s, 6H)
31	N-(3-cloro-5-(2-(1-metil-1H-pirrolo-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 529 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,69 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,50 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,62 (d, 1H, J=1,6Hz), 6,10 (m, 1H), 5,94 (t, 1H, J=1,6Hz), 3,09 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,61 (s, 6H)
32	N-(3-cloro-5-(2-(4-metiltiofén-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 546 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,69 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,88 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J=8,4, 1,6Hz), 7,64 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,70 (s, 6H)
33	N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(1-(metilsulfonyl)ciclopropil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 558 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,65 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,87 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H, J=8,2, 1,4Hz), 7,50 (m, 1H), 7,37 (d, 2H, J=8,6Hz), 7,27 (d, 2H, J=8,6Hz), 7,03 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 1,68-1,71 (m, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,37-1,40 (m, 2H)
35	N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-6-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)-1H-indol-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 543 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,85 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 4H), 7,28 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,00 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,81 (s, 6H), 1,65 (s, 6H)
36	N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-((S-metilsulfonimidoil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 531 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,58 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,07 (d, 1H, J=8,4Hz), 8,04 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,55 (dd, 1H, J=8,4, 1,6Hz), 7,51 (m, 1H), 7,37 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,27 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,03 (m, 1H), 4,47-4,56 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,65 (s, 6H)

Ejemplo 37) Síntesis de N-(3-cloro-5-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

(a) Síntesis de 1-cloro-3-nitro-5-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benceno

Se disolvió 1-bromo-3-cloro-5-nitrobenceno (200,0 mg, 0,84 mmoles), 4-(trifluorometoxi)fenol (220,0 mg, 1,69 mmoles), CuI (80,6 mg, 0,42 mmoles), N,N-dimetilglicina (87,2 mg, 0,42 mmoles) y Cs₂CO₃ (826,9 mg, 2,53 mmoles) en 1,4-dioxano anhidro (5,0 ml). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 120 °C durante 15 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex), obteniendo 1-cloro-3-nitro-5-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benceno (160,0 mg, 61 %) en forma de un aceite amarillo.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,26-7,30 (m, 3H), 7,09 (d, 2H, J=8,8Hz)

(b) Síntesis de 3-cloro-5-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)anilina

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-g se repitió excepto por el uso de 1-cloro-3-nitro-5-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benceno (160,0 mg, 0,52 mmoles) como material de partida, obteniendo 3-cloro-5-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)anilina (130,0 mg, 79 %) en forma de un aceite blanquecino.

CL/EM ESI (+): 304 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (d, 2H, J=8,7 Hz), 6,95 (d, 2H, J=8,7 Hz), 6,41 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,76 (brs, 2H)

(c) Síntesis de N-(3-cloro-5-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-h se repitió excepto por el uso de 3-cloro-5-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)anilina (130,0 mg, 0,42 mmoles) y ácido 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico (150,0 mg, 0,55 mmoles) como materiales de partida, obteniendo N-(3-cloro-5-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida (75,0 mg, 47 %) en forma de un sólido blanco.

CL/EM ESI (+): 584 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,74 (brs, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,46 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,40 (t, 1H, J=1,8 Hz), 7,26 (d, 2H, J=8,9Hz), 6,96 (t, 1H, J=1,8 Hz), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)

Se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 38 a 55 y de los Ejemplos 57 a 61 mediante la ruta de síntesis del Ejemplo 37, y se proporcionan los datos de estos compuestos a continuación..

[Tabla 4]

Ej.	Compuesto	Datos de análisis
38	N-(3-cloro-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 568 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,77 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J=1,5Hz), 8,10 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,82 (s, 1H), 7,81 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,75 (dd, 1H, J=8,8, 1,8Hz), 7,47 (m, 1H), 7,30 (d, 2H, J=8,5Hz), 7,05 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
39	N-(3-bromo-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (-): 576 (M-1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,69 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,52 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,42 (s, 1H), 7,18 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,04 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,86 (s, 6H)
40	N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-6-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)-1H-indol-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 517 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,90 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,67 (s, 1H), 7,52 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,45 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H, J=8,7, 1,8Hz), 7,19 (d, 2H, J=8,9Hz), 6,89 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,80 (s, 6H)
41	N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(((metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 506 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,68 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,3Hz), 8,03 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,36 (m, 1H), 7,18 (d, 2H, J=8,8Hz), 6,92 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,93 (s, 3H)
42	N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(((trifluorometil)sulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 560 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,70 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15-8,18 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,35 (m, 1H), 7,18 (d, 2H, J=8,9Hz), 6,92 (m, 1H), 5,41 (s, 2H)
43	N-(3-cloro-5-(4-fluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 518 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,72 (brs, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,74-7,76 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 3H), 7,20-7,23 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
44	N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-6-fluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 552 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,74 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J=7,6Hz), 8,02 (d, 1H, J=13,1Hz), 7,75 (s, 1H), 7,51 (d, 2H, J=8,6Hz), 7,34 (s, 1H), 7,18 (d, 2H, J=8,6Hz), 6,93 (s, 1H), 2,87 (s, 3H), 1,92 (s, 6H)
45	6-cloro-N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 568 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,74 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,51 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,34 (m, 1H), 7,18 (d, 2H, J=8,9Hz), 6,93 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,05 (s, 6H)

(continuación)

Ej.	Compuesto	Datos de análisis
46	N-(3-(4-clorofenoxi)-5-metoxifenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 530 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,53 (brs, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,73 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,47 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,30 (s, 1H), 7,11 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,04 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
47	N-(3-cloro-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 552 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,76 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J=1,6Hz), 8,10 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,81 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H, J=8,7, 1,8Hz), 7,44 (m, 1H), 7,32 (dt, 1H, J=8,6, 2,0Hz), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
48	N-(3-cloro-5-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 584 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,78 (brs, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,80 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,59 (t, 1H, J=8,0Hz), 7,44 (s, 1H), 7,15-7,26 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,86 (s, 6H)
49	N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 534 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,70 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,73-7,76 (m, 2H), 7,51 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,36 (m, 1H), 7,18 (d, 2H, J=8,9Hz), 6,91 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
50	N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)tieno[2,3-c]piridín-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 535 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,91 (brs, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,36 (1H), 7,19 (d, 2H, J=8,8Hz), 6,96 (s, 1H), 2,87 (s, 3H), 1,87 (s, 6H)
51	N-(3-cloro-5-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,71 (brs, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J=1,6Hz), 8,10 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,73-7,77 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
52	N-(3-cloro-5-(3,4-difluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 536 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,70 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,73-7,77 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
53	N-(3-cloro-5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 548 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,75 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,73-7,78 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,57-6,61 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
54	N-(3-cloro-5-(4-cloro-3-fluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 552 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,72 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J=1,4Hz), 8,10 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,79 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H, J=8,8, 1,8Hz), 7,66 (t, 1H, J=8,7Hz), 7,41 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H, J=10,4, 2,7Hz), 6,99-7,04 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
55	N-(3-cloro-5-(2-(3-cloro-5-metoxifenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 564 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,71 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J=1,6 Hz), 8,09 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,79 (t, 1H, J=1,8Hz), 7,74 (dd, 1H, J=8,7, 1,8Hz), 7,39 (t, 1H, J=1,9Hz), 6,96 (t, 1H, J=1,9Hz), 6,91 (t, 1H, J=1,9Hz), 6,77 (t, 1H, J=1,9Hz), 6,70 (t, 1H, J=2,1Hz), 3,79 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,84 (s, 6H)
57	N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-((2-metoxietil)sulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 578 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,72 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=8,6Hz), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,52 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,37 (s, 1H), 7,19 (d, 2H, J=8,9Hz), 6,93 (s, 1H), 3,49 (t, 2H, J=6,3Hz), 3,11-3,14 (m, 5H), 1,85 (s, 6H)

(continuación)

Ej.	Compuesto	Datos de análisis
58	N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-6-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 534 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,69 (s, 1H), 8,30-8,33 (s, 2H), 8,02 (d, 1H, J=8,6Hz), 7,76 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J=8,6Hz), 7,51 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,37 (s, 1H), 7,18 (d, 2H, J=8,9Hz), 6,92 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,84 (s, 6H)
59	N-(3-(azetidín-1-il)-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 555 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,74 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,45 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,08 (d, 2H, J=9,2Hz), 6,76-6,78 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 3,82 (t, 4H, J=6,4Hz), 2,74 (s, 3H), 2,33-2,34 (m, 2H), 1,85 (s, 6H)
60	N-(3-cloro-5-((6-cloropiridín-3-il)oxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 535 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,73 (s, 1H), 8,33-8,37 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8,6Hz), 7,71-7,79 (m, 3H), 7,62 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,39 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
61	N-(3-cloro-5-((5-cloropiridín-2-il)oxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 535 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,76 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J=2,6Hz), 8,22 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,03 (dd, 1H, J=8,7, 2,7Hz), 7,74-7,80 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,09 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)

Ejemplo 62) Síntesis de N-(2-cloro-6-(3,5-diclorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

(a) Síntesis de 2-cloro-6-(3,5-diclorofenoxi)piridín-4-amina

Se disolvió 2,6-dicloropiridín-4-amina (200,0 mg, 1,22 mmoles) y 3,5-diclorofenol (400,0 mg, 2,45 mmoles) en sulfolano (6,1 ml) y se añadió K₂CO₃ (339,0 mg, 2,45 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 160 °C durante 16 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución acuosa de NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de fase inversa (gel de sílice C18, ácido fórmico al 0,1 % en CH₃CN:ácido fórmico al 0,1 % en H₂O), obteniendo 2-cloro-6-(3,5-diclorofenoxi)piridín-4-amina (121,0 mg, 34 %) en forma de un sólido blanco.

CL/EM ESI (+): 289 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,46 (s, 1H), 7,24 (d, 2H, J=1,8 Hz), 6,63 (brs, 2H), 6,35 (d, 1H, J=1,6Hz), 6,00 (d, 1H, J=1,6 Hz)

(b) Síntesis de N-(2-cloro-6-(3,5-diclorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

Se disolvió ácido 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico (50,0 mg, 0,16 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,6 ml), y se añadió DMF (1,2 µl, 0,01 mmoles) y (COCl)₂ (16,1 µl, 0,18 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 25 °C durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida, obteniendo cloruro de 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carbonilo. Al residuo se añadió 2-cloro-6-(3,5-diclorofenoxi)piridín-4-amina (50,9 mg, 0,17 mmoles) y piridina (550,0 µl), se sometió a agitación a 30 °C durante 16 horas, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de fase inversa (gel de sílice C18, ácido fórmico al 0,1 % en CH₃CN:ácido fórmico al 0,1 % en H₂O), obteniendo N-(2-cloro-6-(3,5-diclorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida (62,0 mg, 65 %) en forma de un sólido blanco.

CL/EM ESI (+): 569 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,14 (brs, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J=2,8Hz), 8,13 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,77 (dd, 1H, J=8,7, 1,8Hz), 7,71 (d, 1H, J=1,3 Hz), 7,56 (t, 1H, J=1,8Hz), 7,44 (d, 2H, J=1,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J=1,4 Hz), 2,74 (s, 3H), 1,86 (s, 6H)

Se sintetizaron compuestos de los Ejemplos 63 a 86 mediante la ruta de síntesis del Ejemplo 62 y los datos de estos compuestos se proporcionan a continuación.

[Tabla 5]

Ej.	Compuesto	Datos de análisis
63	N-(6-cloro-4-(4-clorofenoxi)piridín-2-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 535 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,59 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,59 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,33 (d, 2H, J=8,8Hz), 6,94 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,86 (s, 6H)
64	N-(2-cloro-6-(4-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 535 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,10 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,79 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,67 (s, 1H), 7,53 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,33 (s, 1H), 7,27 (d, 2H, J=8,8Hz), 2,75 (s, 3H), 1,86 (s, 6H)
65	N-(2-cloro-6-((6-cloropiridín-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 536 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,18 (brs, 1H), 8,39-8,41 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,83 (d, 1H, J=8,6Hz), 7,76 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,63-7,67 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,86 (s, 6H)
66	N-(4-cloro-6-(4-clorofenoxi)piridín-2-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 535 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,27 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,8Hz), 8,04 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H, J=8,8, 1,6Hz), 7,51 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,28 (d, 2H, J=8,8Hz), 6,93 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
67	N-(2-cloro-6-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 569 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,15 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,86 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,79 (dd, 1H, J=8,4, 2,0Hz), 7,73 (s, 1H), 7,43-7,46 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,87 (s, 6H)
68	N-(2-cloro-6-(4-fluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 519 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,11 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J=1,6 Hz), 8,14 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,79 (dd, 1H, J=8,7, 1,9Hz), 7,68 (d, 1H, J=1,2Hz), 7,27-7,35 (m, 5H), 2,76 (s, 3H), 1,87 (s, 6H)
69	N-(2-bromo-6-(4-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (-): 577 (M-1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,06 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,83 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,77 (dd, 1H, J=8,8, 2,0Hz), 7,54 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,37 (s, 1H), 7,27 (d, 2H, J=8,8Hz), 2,75 (s, 3H), 1,87 (s, 6H)
70	N-(2-cloro-6-(3-cloro-5-metoxifenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 565 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,15 (brs, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, J=1,6Hz), 8,10 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,75 (dd, 1H, J=8,7, 1,9Hz), 7,69 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,30 (d, 1H, J=1,4Hz), 6,96 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
71	N-(2-cloro-6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 553 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,08 (brs, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J=1,6Hz), 8,10 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,76 (dd, 1H, J=8,7, 1,9Hz), 7,66 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H, J=6,3, 2,9Hz), 7,52 (t, 1H, J=9,0Hz), 7,33 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,27 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
72	N-(2-cloro-6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 553 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,18 (brs, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,77 (dd, 1H, J=8,7, 1,8Hz), 7,66-7,71 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H, J=10,2, 2,7Hz), 7,37 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
73	N-(2-cloro-6-(4-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(1,1-dioxidotetrahidrotiofén-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	C/MS ESI (+): 533 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,07 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=8,5Hz), 8,05 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52-7,55 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (d, 2H, J=8,9Hz), 4,55 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 2H), 2,38-2,44 (m, 2H), 2,12-2,28 (m, 2H)

(continuación)

Ej.	Compuesto	Datos de análisis
74	N-(2-cloro-6-(4-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 547 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,07 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,5Hz), 8,03 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51-7,54 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (d, 2H, J=8,9Hz), 4,60 (m, 1H), 3,25-3,33 (m, 2H), 1,67-2,41 (m, 6H)
75	N-(2-cloro-6-(4-clorofenoxi)pyrimidin-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 536 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,11 (brs, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,76 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,66 (s, 1H), 7,56 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,34 (d, 2H, J=8,8Hz), 2,75 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
76	N-(6-cloro-2-(4-clorofenoxi)pyrimidin-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 536 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,00 (brs, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,98 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J=10,2Hz), 7,52 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,33 (d, 2H, J=8,8Hz), 2,74 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
77	N-(2-(4-clorofenoxi)-6-fluoropiridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 519 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,17 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,78 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,54 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,32 (s, 1H), 7,28 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,21 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,86 (s, 6H)
78	N-(2-(biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-iloxi)-6-cloropiridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 517 (M+1) RMN- ¹ H(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10,89 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,77 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,41 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,85 (s, 6H), 1,42 (m, 2H), 0,92 (d, 1H, J=13,0Hz)
79	N-(2-cloro-6-(3,4-difluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 537 (M+1) RMN- ¹ H (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11,11 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,80 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,69 (s, 1H), 7,55-7,57 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,14-7,15 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,86 (s, 6H)
80	N-(2-cloro-6-(3-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 535 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,08 (brs, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,69 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,61 (s, 1H), 7,43 (t, 1H, J=8,0Hz), 7,26-7,31 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, J=8,6Hz), 2,67 (s, 3H), 1,89 (s, 6H)
81	N-(2-cloro-6-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 585 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,05 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J=1,6Hz), 8,05 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,70 (dd, 1H, J=8,7, 1,6Hz), 7,62 (d, 1H, J=1,2Hz), 7,53 (t, 1H, J=7,2Hz), 7,32 (s, 1H), 7,21-7,26 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,79 (s, 6H)
82	N-(2-cloro-6-(3,4-diclorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 569 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,04 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J=1,6Hz), 8,06 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,71 (dd, 1H, J=8,7, 1,6Hz), 7,67 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,53 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,32 (d, 1H, J=2,4Hz), 7,3 (d, 1H, J=2,4Hz), 7,21 (dd, 1H, J=8,0, 2,4Hz), 2,67 (s, 3H), 1,79 (s, 6H)
83	N-(2-cloro-6-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 553 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,04 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,71 (dd, 1H, J=8,7, 1,6Hz), 7,61 (s, 1H), 7,41 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,29 (d, 2H, J=8,8Hz), 2,67 (s, 3H), 1,78 (s, 6H)
84	N-(2-cloro-6-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 585 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,11 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,77 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,68 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35-7,37 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)

(continuación)

Ej.	Compuesto	Datos de análisis
85	N-(2-cloro-6-((5-cloropiridín-2-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 536 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,09 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J=2,4 Hz), 8,19 (s, 1H), 8,01-8,07 (m, 2H), 7,71 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,68 (d, 1H, J=1,2 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J=8,8 Hz), 2,62 (s, 3H), 1,79 (s, 6H)
86	N-(2-cloro-6-((4-clorobencil)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 549 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,91 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,70 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,38-7,44 (m, 5H), 7,24 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,78 (s, 6H)

Ejemplo 87). Síntesis de N-(3-cloro-5-(2-(3-(prop-1-in-1-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

(a) Síntesis de trifluorometanosulfonato de 3-(2-(3-cloro-5-nitrofenil)propán-2-il)-5-(trifluorometoxi)fenilo

Se disolvió 3-(2-(3-cloro-5-nitrofenil)propán-2-il)-5-(trifluorometoxi)fenol (100,0 mg, 0,27 mmoles) en CH₂Cl₂ (2,7 ml), y piridina (109,0 µl, 1,35 mmoles) y se añadió lentamente Tf₂O (45,0 µl, 0,27 mmoles) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 0 °C durante 2 horas, se añadió H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc=9:1), obteniendo trifluorometanosulfonato de 3-(2-(3-cloro-5-nitrofenil)propán-2-il)-5-(trifluorometoxi)fenilo (120,0 mg, 88 %) en forma de un líquido incoloro.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (t, 1H, J=1,9Hz), 7,99 (t, 1H, J=1,9Hz), 7,45 (t, 1H, J=1,8Hz), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,04 (t, 1H, J=1,9Hz), 1,75 (s, 6H)

(b) Síntesis de 1-cloro-3-nitro-5-(2-(3-(prop-1-in-1-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)benceno

Se disolvió trifluorometanosulfonato de 3-(2-(3-cloro-5-nitrofenil)propán-2-il)-5-(trifluorometoxi)fenilo (280,0 mg, 0,55 mmoles) en DMF anhidro (5,5 ml) y se añadió 1-(trimetilsilil)-1-propino (123,0 µl, 0,83 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (64,0 mg, 0,06 mmoles), CuI (21,0 mg, 0,11 mmoles) y DIPEA (480,0 µl, 2,75 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 90 °C durante 15 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:CH₂Cl₂=4:1), obteniendo 1-cloro-3-nitro-5-(2-(3-(prop-1-in-1-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)benceno (120,0 mg, 55 %) en forma de un líquido incoloro.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (t, 1H, J=1,9Hz), 7,99 (t, 1H, J=1,9Hz), 7,46 (t, 1H, J=1,8Hz), 7,11-7,13 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,70 (s, 6H)

(c) Síntesis de 3-cloro-5-(2-(3-(prop-1-in-1-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)anilina

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-g se repitió excepto por el uso de 1-cloro-3-nitro-5-(2-(3-(prop-1-in-1-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)benceno (120,0 mg, 0,32 mmoles) como material de partida, obteniendo 3-cloro-5-(2-(3-(prop-1-in-1-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)anilina (93,0 mg, 84 %).

CL/EM ESI (+): 368 (M+1)

(d) Síntesis de (3-cloro-5-(2-(3-(prop-1-in-1-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-h se repitió excepto por el uso de 3-cloro-5-(2-(3-(prop-1-in-1-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)anilina (55,0 mg, 0,15 mmoles) como material de partida, obteniendo N-(3-cloro-5-(2-(3-(prop-1-in-1-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida (23,5 mg, 33 %).

CL/EM ESI (+): 648 (M+1)

RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 10,65 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,50 (s, 1H), 7,19-7,22 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,65 (s, 6H)

Ejemplo 89). Síntesis de N-(3-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)-1H-pirazo1-5-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

Se disolvió N-(1-(terc-butil)-3-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)-1H-pirazo1-5-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida (30,0 mg, 0,05 mmoles) en ácido fórmico (4,0 ml). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 80 °C durante 12 horas y se concentró bajo presión reducida, se basificó con solución acuosa sat. de NaHCO₃ (pH=9) y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de fase inversa (gel de sílice C18, ácido fórmico al 0,1 % en CH₃CN:ácido fórmico al 0,1 % en H₂O), obteniendo N-(3-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)-1H-pirazo1-5-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida (17,0 mg, 67 %) en forma de un sólido blanco.

CL/EM ESI (+): 516 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,30 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,74 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,38 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,29 (d, 2H, J=8,4Hz), 6,50 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,86 (s, 6H), 1,67 (s, 6H)

Ejemplo 90 y Ejemplo 91). Síntesis de N-(2-cloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida y N-(4-cloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridín-2-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

(a) Síntesis de 4,6-dicloro-N-metoxi-N-metilisonicotinamida

Se disolvió ácido 4,6-dicloroisonicotínico (3,0 g, 15,6 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (100,0 ml), y se añadió (COCl)₂ (2,1 ml, 23,40 mmoles) y DMF anhidro gota a gota en una cantidad catalítica, seguido de agitación a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se secó bajo presión reducida durante 1 hora; el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (100,0 ml), y se añadió N,O-dimetilhidroxamina (4,6 g, 46,80 mmoles) y piridina (7,5 ml, 93,60 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 0 °C durante 1 hora, se añadió H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice-amina, n-Hex:EtOAc=1:4), obteniendo 4,6-dicloro-N-metoxi-N-metilisonicotinamida (3,5 g, 83 %) en forma de un sólido blanco.

CL/EM ESI (+): 235 (M+1)

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,56 (brs, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,36 (s, 3H)

(b) Síntesis de (4,6-dicloropiridín-2-il)(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)metanona

Se disolvió 1-bromo-3-metoxi-5-(trifluorometoxi)benzeno (5,0 g, 18,45 mmoles) en THF (90,0 ml), se añadió solución 1,7 M de terc-BuLi en pentano (11,4 ml, 19,30 mmoles) gota a gota a -78 °C, y se sometió a agitación durante 1 hora. Se añadió lentamente 4,6-dicloro-N-metoxi-N-metilisonicotinamida (3,5 g, 14,88 mmoles) en THF (10,0 ml), y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 0 °C durante 2 horas, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:CH₂Cl₂=1:10), obteniendo (4,6-dicloropiridín-2-il)(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)metanona (2,4 g, 44 %) en forma de un sólido amarillo.

CL/EM ESI (+): 366 (M+1)

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,00 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,89 (s, 3H)

(c) Síntesis de 2,4-dicloro-6-(dicloro(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)metil)piridina

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-c se repitió excepto por el uso de (4,6-dicloropiridín-2-il)(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)metanona (2,4 g, 6,55 mmoles) como un material de partida, obteniendo 2,4-dicloro-6-(dicloro(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)metil)piridina (2,1 g, 76 %).

CL/EM ESI (+): 420 (M+1)

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,76 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,84 (s, 3H)

(d) Síntesis de 2,4-dicloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridina

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-d se repitió excepto por el uso de 2,4-dicloro-6-(dicloro(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)metil)piridina (2,1 g, 4,98 mmoles) como un material de partida, obteniendo 2,4-dicloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridina (1,3 g, 69 %) en forma de un aceite blanquecino.

CL/EM ESI (+): 380 (M+1)

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,19 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,69 (s, 6H)

(e) Síntesis de 2-cloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridín-4-amina y (f) Síntesis de 4-cloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridín-2-amina

Se disolvió 2,4-dicloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridina (50,0 mg, 0,13 mmoles), NaN₃ (17,0 mg, 0,26 mmoles), Cu₂O (18,7 mg, 0,131 mmoles) y 1-prolina (19,5 mg, 0,17 mmoles) en DMSO anhidro (1,0 ml). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 100 °C durante 12 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice-amina, n-Hex:EtOAc=9:1), obteniendo 2-cloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridín-4-amina (14,0 mg, 30 %) y 4-cloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridín-2-amina (4,0 mg, 8 %) en forma de un aceite blanquecino.

(e) CL/EM ESI (+): 361 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,74 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,37 (d, 1H, J=1,2Hz), 6,14 (d, 1H, J=1,2Hz), 4,13 (brs, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,64 (s, 6H)

(f) CL/EM ESI (+): 361 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,72 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,43 (brs, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,62 (s, 6H)

(g) Síntesis de N-(2-cloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-h se repitió excepto por el uso de 2-cloro-6-(2-(3-metoxi-5-

(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridín-4-amina (38,0 mg, 0,11 mmoles) como material de partida, obteniendo N-(2-cloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridín-4-il)-5-(2-metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida (20,0 mg, 30%) en forma de un sólido blanco.

CL/EM ESI (+): 641 (M+1)

RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 10,99 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,56 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,86 (s, 6H), 1,68 (s, 6H)

(h) Síntesis de N-(4-cloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridín-2-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-h se repitió excepto por el uso de 4-cloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridín-2-amine (20,0 mg, 0,06 mmoles) como material de partida, obteniendo N-(4-cloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridín-2-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida (12,0 mg, 34 %) en forma de un sólido blanco.

CL/EM ESI (+): 641 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,16 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=8,8Hz), 8,09 (d, 1H, J=2,0Hz), 7,77 (dd, 1H, J=8,8, 2,0Hz), 7,20 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,79-6,81 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,86 (s, 6H), 1,74 (s, 6H)

Ejemplo 93). Síntesis de (2-(3-(4-clorofenoxi)-5-(5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamido)fenoxi)etil)carbamato de terc-butilo

(a) Síntesis de 1-(4-clorofenoxi)-3-metoxi-5-nitrobenzo

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 40-a se repitió excepto por el uso de 1-bromo-3-metoxi-5-nitrobenzo (500,0 mg, 1,71 mmoles) como material de partida, obteniendo 1-(4-clorofenoxi)-3-metoxi-5-nitrobenzo (400,0 mg, 66 %).

CL/EM ESI (+): 280 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,48 (t, 1H, J=2,2Hz), 7,37 (t, 1H, J=2,1Hz), 7,36 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,00 (d, 2H, J=8,9Hz), 6,83 (t, 1H, J=2,1Hz), 3,87 (s, 3H)

(b) Síntesis de 3-(4-clorofenoxi)-5-nitrofenol

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-e se repitió excepto por el uso de 1-(4-clorofenoxi)-3-metoxi-5-nitrobenzo (396,0 mg, 1,42 mmoles) como material de partida, obteniendo 3-(4-clorofenoxi)-5-nitrofenol (307,0 mg, 82 %).

CL/EM ESI (+): 266 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,39 (t, 1H, J=2,2Hz), 7,35 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,33 (t, 1H, J=2,1Hz), 6,98 (d, 2H, J=8,9Hz), 6,74 (t, 1H, J=2,2Hz)

(c) Síntesis de (2-(3-(4-clorofenoxi)-5-nitrofenoxi)etil)carbamato de terc-butilo

Se disolvió 3-(4-clorofenoxi)-5-nitrofenol (297,0 mg, 1,11 mmoles) en DMF anhidro (10,0 ml), se añadió K₂CO₃ (231,0 mg, 1,68 mmoles), se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadió (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo (300,0 mg, 1,34 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc=6:1), obteniendo (2-(3-(4-clorofenoxi)-5-nitrofenoxi)etil)carbamato de terc-butilo (435,0 mg, 95 %).

CL/EM ESI (+): 409 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,44 (t, 1H, J=2,1Hz), 7,37 (t, 1H, J=2,1Hz), 7,36 (d, 2H, J=8,9Hz), 6,98 (d, 2H, J=8,9Hz), 6,79 (t, 1H, J=2,2Hz), 4,90 (brs, 1H), 4,04 (t, 2H, J=5,1Hz), 3,51-3,55 (m, 2H), 1,43 (s, 9H)

(d) Síntesis de (2-(3-amino-5-(4-clorofenoxi)fenoxi)etil)carbamato de terc-butilo

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-g se repitió excepto por el uso de (2-(3-(4-clorofenoxi)-5-nitrofenoxi)etil)carbamato de terc-butilo (425,0 mg, 1,04 mmoles) como material de partida, obteniendo (2-(3-amino-5-(4-clorofenoxi)fenoxi)etil)carbamato de terc-butilo (360,0 mg, 92 %).

CL/EM ESI (+): 379 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,28 (d, 2H, J=8,9Hz), 6,96 (d, 2H, J=8,9Hz), 5,98 (t, 1H, J=2,0Hz), 5,91-5,94 (m, 2H), 3,92 (t, 2H, J=5,0Hz), 3,73 (brs, 2H), 3,46-3,50 (m, 2H), 1,44 (s, 9H)

(e) Síntesis de (2-(3-(4-clorofenoxi)-5-(5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamido)fenoxi)etil)carbamato de terc-butilo

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-h se repitió excepto por el uso de (2-(3-amino-5-(4-clorofenoxi)fenoxi)etil)carbamato de terc-butilo (211,0 mg, 0,56 mmoles) como un material de partida, obteniendo (2-(3-(4-clorofenoxi)-5-(5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamido)fenoxi)etil)carbamato de terc-butilo (360,0 mg, 98 %) en forma de un sólido blanco.

CL/EM ESI (+): 682 (M+Na)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,53 (brs, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,73 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,47 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,29 (s, 1H), 7,12 (d, 2H, J=8,9Hz), 7,02-7,04 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,94-3,97 (m, 2H), 3,28-3,32 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,38 (s, 9H)

Ejemplo 95). Síntesis de N-(5-cloro-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-((metilsulfonil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

(a) Síntesis de 3'-cloro-2,4-difluoro-5'-nitro-1,1'-bifenilo

Se añadió 1-bromo-3-cloro-5-nitrobenceno (1,0 g, 4,23 mmoles), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (0,7 g, 4,23 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (490,0 mg, 0,42 mmoles) y Na₂CO₃ (1,4 g, 12,70 mmoles) a una mezcla de DME/H₂O (42,0 ml, 4/1 v/v). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 90 °C durante 3 horas, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc=9:1), obteniendo 3'-cloro-2,4-difluoro-5'-nitro-1,1'-bifenilo (1,1 g, 96 %) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,26-7,46 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H)

(b) Síntesis de 5-cloro-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-g se repitió excepto por el uso de 3'-cloro-2,4-difluoro-5'-nitro-1,1'-bifenilo (1,1 g, 4,08 mmoles) como material de partida, obteniendo 5-cloro-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina (830,0 mg, 85 %).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33-7,37 (m, 1H), 6,85-6,93 (m, 3H), 6,68 (m, 2H), 3,81 (brs, 2H)

(c) Síntesis de N-(5-cloro-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-((metilsulfonil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-h se repitió excepto por el uso de 5-cloro-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina (40,0 mg, 0,17 mmoles) como material de partida, obteniendo N-(5-cloro-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-((metilsulfonil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida (30,8 mg, 41%).

CL/EM ESI (+): 492 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,76 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=8,4Hz), 8,06 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,43 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,94 (s, 3H)

Ejemplo 96). Síntesis de (8-cloro-6-(4-clorofenoxi)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazín-4-il)(5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-il)metanona

(a) Síntesis de 6-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

Se disolvió 2-amino-4-bromo-6-clorofenol (100,0 mg, 0,45 mmoles), dibromoetano (0,1 ml, 1,12 mmoles) y K₂CO₃ (186,0 mg, 1,35 mmoles) en DMF anhidro (1,5 ml). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 125 °C durante 15 horas, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc=3:1), obteniendo 6-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (70,0 mg, 63 %) en forma de un sólido blanco.

CL/EM ESI (+): 248 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,84 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,31-4,33 (m, 2H), 3,42-3,45 (m, 2H), 3,97 (brs, 1H)

(b) Síntesis de 8-cloro-6-(4-clorofenoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

Se añadió 6-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (60,0 mg, 0,24 mmoles), 4-clorofenol (62 mg, 0,48 mmoles), CuI (23,0 mg, 0,12 mmoles), N,N-dimetilglicina (24,9 mg, 0,24 mmoles) y Cs₂CO₃ (236,0 mg, 0,72 mmoles) a 1,4-dioxano anhidro (2,4 ml). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 120 °C durante 15 horas, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice-amina, n-Hex:EtOAc=9:1), obteniendo 8-cloro-6-(4-clorofenoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (42,0 mg, 42 %).

CL/EM ESI (+): 296 (M+1)

(c) Síntesis de (8-cloro-6-(4-clorofenoxi)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazín-4-il)(5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-il)metanona

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-h se repitió excepto por el uso de 8-cloro-6-(4-clorofenoxi)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (20,0 mg, 0,07 mmoles) como un material de partida, obteniendo (8-cloro-6-(4-clorofenoxi)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazín-4-il)(5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-il)metanona (13,0 mg, 33 %) en forma de un sólido blanco.

CL/EM ESI (+): 576 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,20 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=8,6Hz), 7,88 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,02-7,09 (m, 4H), 6,79 (d, 2H, J=8,3Hz), 4,46-4,51 (m, 2H), 4,10-4,16 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,84 (s, 6H)

Ejemplo 97). Síntesis de N-(3-cloro-5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)fenil)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

(a) Síntesis de (3-cloro-5-nitrofenil)(4-clorofenil)metanona

Se disolvió ácido 3-cloro-5-nitrobenzoico (2,0 g, 9,92 mmoles) y DMF (0,1 ml, 0,99 mmoles) en SOCl₂ (3,6 ml, 49,60 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 80 °C durante 3 horas y se concentró bajo presión reducida, obteniendo cloruro de 3-cloro-5-nitrobenzoilo. El residuo se disolvió en clorobenceno (20,0 ml), se añadió AlCl₃ (4,0 g, 29,80 mmoles) a 0 °C, y se sometió a agitación a 50 °C durante 5 horas. Se añadió H₂O a 0 °C, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución acuosa sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash

(gel de sílice, n-Hex:DCM=4:1), obteniendo (3-cloro-5-nitrofenil)(4-clorofenil)metanona (2,8 g, 96 %) en forma de un sólido amarillo.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,75 (d, 2H, J=8,5 Hz), 7,54 (d, 2H, J=8,5 Hz)

(b) Síntesis de 1-cloro-3-(1-(4-clorofenil)vinil)-5-nitrobenceno

Se disolvió bromo(metil)trifenilfosforano (5,3 g, 19,10 mmoles) en THF (25,0 ml), se añadió solución 1,6 M de n-BuLi en n-Hex (12,0 ml, 19,10 mmoles) gota a gota a 0 °C, y se sometió a agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió lentamente a un solución de (3-cloro-5-nitrofenil)(4-clorofenil)metanona (2,8 g, 9,56 mmoles) in THF (8,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 12 horas, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:DCM=4:1), obteniendo 1-cloro-3-(1-(4-clorofenil)vinil)-5-nitrobenceno (1,8 g, 65 %) en forma de un sólido coloreado.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,36 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,22 (d, 2H, J=8,4Hz), 5,63 (s, 1H), 5,60 (s, 1H)

(e) Síntesis de 1-cloro-3-(2,2-dibromo-1-(4-clorofenil)ciclopropil)-5-nitrobenceno

Se disolvió 1-cloro-3-(1-(4-clorofenil)vinil)-5-nitrobenceno (1,8 g, 6,19 mmoles), CHBr₃ (735,0 µl, 8,42 mmoles) y cloruro de benciltrietilamonio (254,0 mg, 1,11 mmoles) en 1,2-dicloroetano (6,2 ml), y se añadió NaOH (9,4 g, 235,0 mmoles) en H₂O (9,4 ml). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 40 °C durante 16 horas, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:DCM=4:1), obteniendo 1-cloro-3-(2,2-dibromo-1-(4-clorofenil)ciclopropil)-5-nitrobenceno (2,2 g, 75 %) en forma de un aceite amarillo.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,44 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,35 (d, 2H, J=8,4Hz), 2,50-2,55 (m, 2H)

(d) Síntesis de 3-cloro-5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)anilina

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-g se repitió excepto por el uso de 1-cloro-3-(2,2-dibromo-1-(4-clorofenil)ciclopropil)-5-nitrobenceno (2,2 g, 4,61 mmoles) como material de partida, obteniendo 3-cloro-5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)anilina (1,2 g, 95 %) en forma de un aceite amarillo.

CL/EM ESI (+): 278 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,15 (d, 2H, J=8,4Hz), 6,56 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,66 (brs, 2H), 1,20-1,28 (m, 4H)

(e) Síntesis de N-(3-cloro-5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-h se repitió excepto por el uso de 3-cloro-5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)anilina (46,7 mg, 0,17 mmoles) como material de partida, obteniendo N-(3-cloro-5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida (44,1 mg, 47 %).

CL/EM ESI (+): 558 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,84 (m, 1H), 7,74 (dd, 1H, J=8,7, 1,8 Hz), 7,54 (m, 1H), 7,38 (d, 2H, J=8,6Hz), 7,29 (d, 2H, J=8,6 Hz), 7,02 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,30-1,32 (m, 4H)

Ejemplo 98). Síntesis de N-(3-cloro-5-((2,4-difluorofenil)(metil)amino)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

(a) Síntesis de N-(3-cloro-5-nitrofenil)-2,4-difluoroanilina

Se añadió 1-bromo-3-cloro-5-nitrobenceno (100,0 mg, 0,42 mmoles), 2,4-difluoroanilina (35,6 µl, 0,35 mmoles), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (18,3 mg, 0,02 mmoles), BINAP (21,9 mg, 0,04 mmoles) y NaOt-Bu (47,5 mg, 0,49 mmoles) a tolueno anhidro (3,5 ml). Se dejó que la mezcla de reacción reaccionase a 110 °C durante 30 minutos en un horno microondas a 150 W. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc=9:1), obteniendo N-(3-cloro-5-nitrofenil)-2,4-difluoroanilina (76,6 mg, 76 %) en forma de un sólido amarillo.

CL/EM ESI (+): 285 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,68 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,91-7,00 (m, 2H), 5,79 (s, 1H)

(b) Síntesis de N-(3-cloro-5-nitrofenil)-2,4-difluoro-N-metilnilina

Se disolvió N-(3-cloro-5-nitrofenil)-2,4-difluoroanilina (167,1 mg, 0,59 mmoles) en DMF (6,0 ml) y se añadió NaH al 60 % en peso (35,2 mg, 0,88 mmoles) y CHI₃ (73,1 µl, 1,17 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex: EtOAc=9:1), obteniendo N-(3-cloro-5-nitrofenil)-2,4-difluoro-N-metilnilina (172,4 mg, 98 %) en forma de un sólido amarillo.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,58 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 3,31 (s, 3H)

(c) Síntesis de 5-cloro-N1-(2,4-difluorofenil)-N1-metilbenceno-1,3-diamina

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-g se repitió excepto por el uso de N-(3-cloro-5-nitrofenil)-2,4-difluoro-N-metilanilina (172,4 mg, 0,58 mmoles) como material de partida, obteniendo 5-cloro-N1-(2,4-difluorofenil)-N1-metilbenceno-1,3-diamina (148,4 mg, 96 %) en forma de un aceite rojo.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,22 (m, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,60 (brs, 2H), 3,18 (s, 3H)

(d) Síntesis de N-(3-cloro-5-((2,4-difluorofenil)(metil)amino)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 1-h se repitió excepto por el uso de 5-cloro-N1-(2,4-difluorofenil)-N1-metilbenceno-1,3-diamina (35,6 mg, 0,13 mmoles) como material de partida, obteniendo N-(3-cloro-5-((2,4-difluorofenil)(metil)amino)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida (57,2 mg, 79 %) en forma de un sólido blanco.

CL/EM ESI (+): 549 (M+1)

RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 10,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,73 (m, 1H), 7,41-7,53 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,84 (s, 6H)

Los compuestos de los Ejemplos 99 y 100 se sintetizaron mediante la ruta de síntesis del Ejemplo 98; se proporcionan datos de estos compuestos a continuación.

[Tabla 6]

Ej.	Compuesto	Datos de análisis
99	N-(3-cloro-5-((4-clorofenil)(metil)amino)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 547 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,74 (dd, 1H, J=8,7, 1,4Hz), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,25 (s, 1H), 7,19 (d, 2H, J=8,7Hz), 6,73 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
100	N-(2-cloro-6-((4-clorofenil)(metil)amino)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 548 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10,68 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J=1,6Hz), 8,09 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,74 (dd, 1H, J=8,7, 1,9Hz), 7,55 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,40 (d, 2H, J=8,7Hz), 7,33 (d, 1H, J=1,3Hz), 6,88 (d, 1H, J=1,3Hz), 3,36 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,84 (s, 6H)

Ejemplo 101). Síntesis de N-(2-cloro-6-((4-clorociclohex-3-en-1-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

(a) Síntesis de 4-amino-6-cloropiridín-2-ol

Se disolvió 2,6-dicloropiridín-4-amina (1,0 g, 6,13 mmoles) en terc-BuOH (30,7 ml) y se añadió KOH (516,0 mg, 9,20 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 150 °C durante 15 horas, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. Se acidificó la capa acuosa con solución acuosa de HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, MeOH:EtOAc=1:10), obteniendo 4-amino-6-cloropiridín-2-ol (120,0 mg, 14 %) en forma de un sólido blanquecino.

CL/EM ESI (+): 145 (M+1)

(b) Síntesis de benzoato de 4-clorociclohex-3-en-1-ilo

Se disolvió benzoato de 4-oxociclohexilo (1,1 g, 4,76 mmoles) en tolueno (55,0 ml) y se añadió PCl₅ (1,3 g, 6,05 mmoles) a -40 °C. La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc=1:4), obteniendo 4-clorociclohex-3-en-1-ilbenzoato (850,0 mg, 65 %) en forma de un aceite blanquecino.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (d, 2H, J=8,0Hz), 7,57 (t, 1H, J=7,6Hz), 7,44 (t, 2H, J=7,6Hz), 5,76 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 2,34-2,61 (m, 4H), 2,05-2,10 (m, 2H)

(c) Síntesis de 4-clorociclohex-3-en-1-ol

Se disolvió 4-clorociclohex-3-en-1-ilbenzoato (400,0 mg, 1,69 mmoles) en MeOH (8,4 ml) y se añadió solución de NaOMe 0,5 M en MeOH (3,8 ml, 1,86 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a agitación durante 2 horas, se añadió NaHSO₄ y solución tampón de NaH₂PO₄ y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex EtOAc=1:1), obteniendo 4-clorociclohex-3-en-1-ol (90,0 mg, 40%) en forma de un aceite blanquecino.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,69 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 2,41-2,45 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 2H)

(d) Síntesis de 2-cloro-6-((4-clorociclohex-3-en-1-il)oxi)piridín-4-amina

Se disolvió 4-amino-6-cloropiridín-2-ol (80,0 mg, 0,55 mmoles) en THF (2,0 ml), y se añadió 2-4-clorociclohex-3-en-1-ol (81,0 mg, 0,61 mmoles), solución 2,2 M de DEAD en tolueno (377,0 µl, 0,83 mmoles) y PPh₃ (189,0 mg, 0,72 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 15 horas y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, n-Hex:EtOAc=1:2), obteniendo 2-cloro-6-((4-clorociclohex-3-en-1-il)oxi)piridín-4-amina (51,0 mg, 36 %) en forma de un aceite amarillo.

CL/EM ESI (+): 259 (M+1)

RMN-¹H (400MHz, CDCl₃): δ 6,21 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,43-2,51 (m, 4H), 1,98-2,02 (m, 2H)

(e) Síntesis de N-(2-cloro-6-((4-clorociclohex-3-en-1-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 67-b se repitió excepto por el uso de 2-cloro-6-((4-clorociclohex-3-en-1-il)oxi)piridín-4-amina (40,0 mg, 0,15 mmoles) como material de partida, obteniendo N-(2-cloro-6-((4-clorociclohex-3-en-1-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida (35,0 mg, 42 %).

CL/EM ESI (+): 539 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,96 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,78 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,46 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,43-2,68 (m, 4H), 2,01-2,03 (m, 2H)

Ejemplo 103). Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboximidamida

(a) Síntesis de 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

Se disolvió ácido 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxílico (111,0 mg, 0,37 mmoles) en CH₂Cl₂ (3,6 ml) y se añadió gota a gota (COCl)₂ (50,8 mg, 0,40 mmoles) y DMF (cat.). La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró bajo presión reducida, obteniendo cloruro de 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carbonilo. Se disolvió el residuo en 1,4-dioxano (3,7 ml), y se añadió gota a gota solución 2 N de NH₃ en MeOH (1,8 ml). La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de fase inversa (gel de sílice C18, CH₃CN:H₂O), obteniendo 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida (110,0 mg, cuant.).

CL/EM ESI (+): 298 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,26 (brs, 1H), 8,11 (d, 1H, J=1,7Hz), 8,08 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,70 (dd, 1H, J=8,7, 2,0Hz), 7,66 (brs, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,83 (s, 6H)

(b) Síntesis de 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carbimidato de etilo

Se disolvió 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida (85,0 mg, 0,29 mmoles) en CH₂Cl₂ (6,0 ml) y se añadió gota a gota solución 1,0 M de tetrafluoroborato de trietiloxonio en CH₂Cl₂ (109,0 ml, 0,57 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 16 horas y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice-amina, CH₂Cl₂:MeOH=9:1), obteniendo 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carbimidato de etilo (63,9 mg, 69 %).

CL/EM ESI (+): 326 (M+1)

RMN-¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ 9,15 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J=1,5Hz), 8,03 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,70 (dd, 1H, J=8,9, 1,8Hz), 4,27 (q, 2H, J=7,1Hz), 2,72 (s, 3H), 1,83 (s, 6H), 1,33 (t, 3H, J=7,1Hz)

(c) Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboximidamida

Se disolvió 5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carbimidato de etilo (63,9 mg, 0,20 mmoles) y 3-cloro-5-(4-clorofenoxi)anilina (59,9 mg, 0,24 mmoles) en DMF (0,4 ml) y se añadió gota a gota trietilamina (19,9 mg, 0,20 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 60 °C durante 16 horas y después a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de columna de fase inversa (gel de sílice C18, ácido fórmico al 0,1 % en CH₃CN:ácido fórmico al 0,1 % en H₂O), obteniendo 2,2,2-trifluoroacetato de N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboximidamida (2,4 mg, 2 %) en forma de sólido blanco.

CL/EM ESI (+): 533 (M+1), forma libre.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,79 (brs, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J=7,3Hz), 7,80 (d, 1H, J=8,6Hz), 7,49 (d, 2H, J=7,7Hz), 7,26 (brs, 1H), 7,18 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,14 (brs, 1H), 6,96 (brs, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,86 (s, 6H)

Ejemplo 104) Síntesis de N-(2-cloro-6-(hexahidropirrolol[1,2-a]pirazín-2(1H)-il)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

(a) Síntesis de 2-cloro-6-(hexahidropirrolol[1,2-a]pirazín-2(1H)-il)piridín-4-amina

Se disolvió 2,6-dicloropiridín-4-amina (50,0 mg, 0,31 mmoles) y octahidropirrolol[1,2-a]pirazina (77,6 mg, 0,61 mmoles) en sulfolano (0,5 ml), seguido de calentamiento a 150 °C durante la noche. Se añadió octahidropirrolol[1,2-a]pirazina

(100,0 mg, 0,80 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a agitación a 150 °C durante 1 día adicionalmente y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, CH₂Cl₂:MeOH=7:1), obteniendo 2-cloro-6-(hexahidropirrolol[1,2-a]pirazín-2(1H)-il)piridín-4-amine (66,0 mg, 85 %) en forma de un amorfo amarillo pálido.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,00 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,31 (d, 1H, J=1,9 Hz), 4,07 (d, 1H, J=12,2 Hz), 4,02 (s, 2H), 3,11-3,15 (m, 2H), 2,94-3,01 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,28-2,31 (m, 1H), 2,15-2,19 (m, 1H), 2,03-2,08 (m, 2H), 1,77-1,83 (m, 2H), 1,47-1,50 (m, 1H)

(b) Síntesis de N-(2-cloro-6-(hexahidropirrolol[1,2-a]pirazín-2(1H)-il)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 62-b se repitió excepto por el uso de 2-cloro-6-(hexahidropirrolol[1,2-a]pirazín-2(1H)-il)piridín-4-amine (62,0 mg, 0,25 mmoles), obteniendo N-(2-cloro-6-(hexahidropirrolol[1,2-a]pirazín-2(1H)-il)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida (28,4 mg, 22 %).

CL/EM ESI (+): 533 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,73 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,12 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,76 (dd, 1H, J=8,7, 1,8 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,23 (d, 1H, J=1,1 Hz), 4,08 (d, 1H, J=12,4 Hz), 3,00-3,09 (m, 2H), 2,87-2,94 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,03-2,16 (m, 2H), 1,86-1,97 (m, 8H), 1,66-1,76 (m, 2H), 1,33-1,43 (m, 1H)

Los compuestos de los Ejemplos 105, 106 y 108 se sintetizaron mediante la ruta de síntesis del Ejemplo 104; los datos de estos compuestos se proporcionan a continuación.

[Tabla 7]

Ej.	Compuesto	Datos de análisis
105	N-(2-(4-(terc-butil)piperidín-1-il)-6-cloropiridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 548 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 10,71 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,11 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,76 (dd, 1H, J=8,8, 2,0 Hz), 7,17 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,24 (d, 2H, J=12,8 Hz), 2,74-2,79 (m, 5H), 1,85 (s, 6H), 1,74 (d, 2H, J=11,2 Hz), 1,14-1,26 (m, 3H), 0,85 (s, 9H)
106	N-(2-cloro-6-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazín-2-il)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 547 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 10,74 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,76 (dd, 1H, J=8,8, 1,6 Hz), 7,16 (d, 1H, J=8,8 Hz), 4,04 (d, 1H, J=12,4 Hz), 3,92 (d, 1H, J=11,6 Hz), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,81 (dd, 2H, J=5,6, 0,8 Hz), 2,74 (s, 3H), 2,54-2,57 (m, 1H), 2,12-2,13 (m, 1H), 1,85-1,89 (m, 8H), 1,71-1,77 (m, 1H), 1,59-1,62 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 1H), 1,25-1,30 (m, 3H)
108	N-(2-cloro-6-(octahidroisoquinolín-2(1H)-il)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 546 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 10,70 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,78 (dd, 1H, J=8,7, 1,9 Hz), 7,16 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,24 (d, 1H, J=12,4 Hz), 4,04 (d, 1H, J=12,4 Hz), 2,81-2,87 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,87 (s, 6H), 1,70-1,75 (m, 2H), 1,62-1,66 (m, 2H), 1,22-1,31 (m, 3H), 1,10-1,21 (m, 3H), 0,97-1,04 (m, 3H)

Ejemplo 109) Síntesis de N-(2-cloro-6-((5-metiltiazol-2-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

(a) Síntesis de 1-óxido de 4-bromo-2,6-dicloropiridina

Se disolvió 4-bromo-2,6-dicloropiridina (5,0 g, 22,04 mmoles) en TFA (23,8 ml, 309,00 mmoles) y se añadió H₂O₂ (4,8 ml, 55,10 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo bajo agitación a 100 °C durante 14 horas, seguido de enfriamiento hasta la temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con NaOH 1 N, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó, obteniendo 1-óxido de 4-bromo-2,6-dicloropiridina (2,7 g, 49 %) en forma de un sólido amarillo.

CL/EM ESI (+): 244 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (s, 2H)

(b) Síntesis de 4-bromo-2-cloro-6-((5-metiltiazol-2-il)oxi)piridina 1-óxido

Se disolvió 1-óxido de 4-bromo-2,6-dicloropiridina (112,0 mg, 0,46 mmoles) en DMF (4,0 ml) y se añadió 5-metiltiazol-2-ol (53,0 mg, 0,46 mmoles), Cs₂CO₃ (300,0 mg, 0,92 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a agitación a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de columna de fase

inversa (gel de sílice C18, ácido fórmico al 0,1 % en CH₃CN:ácido fórmico al 0,1 % en H₂O), obteniendo 1-óxido de 4-bromo-2-cloro-6-((5-metiltiazol-2-il)oxi)piridina (50,0 mg, 33 %) en forma de un sólido amarillo.

CL/EM ESI (+): 321 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,72 (d, 1H, J=2,8Hz), 7,67 (d, 1H, J=2,8Hz), 6,77-6,78 (m, 1H), 2,02 (d, 3H, J=1,6Hz)

(c) Síntesis de 2-((4-bromo-6-cloropiridín-2-il)oxi)-5-metiltiazol

Se disolvió 1-óxido de 4-bromo-2-cloro-6-((5-metiltiazol-2-il)oxi)piridina (40,0 mg, 0,12 mmoles) en CHCl₃ (1,2 ml) y se añadió a lo anterior PCl₃ (33,0 µl, 0,37 mmoles) a 0 °C. La mezcla se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 6 horas y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con NaOH 1N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó, obteniendo 2-((4-bromo-6-cloropiridín-2-il)oxi)-5-metiltiazol (35,0 mg, 92 %) en forma de un sólido color marfil.

CL/EM ESI (+): 305 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,48 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 2,21 (s, 3H)

(d) Síntesis de 2-cloro-6-((5-metiltiazol-2-il)oxi)piridín-4-amina

Se disolvió 2-((4-bromo-6-cloropiridín-2-il)oxi)-5-metiltiazol (30,0 mg, 0,10 mmoles) en DMSO (1,0 ml) y se añadió Cu₂O (16,9 mg, 0,12 mmoles) y azida sódica (12,8 mg, 0,20 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a agitación a 100 °C durante 1 hora y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de fase inversa (gel de sílice C18, ácido fórmico al 0,1 % en CH₃CN:ácido fórmico al 0,1 % en H₂O), obteniendo 2-cloro-6-((5-metiltiazol-2-il)oxi)piridín-4-amina (4,0 mg, 16 %) en forma de un sólido blanquecino.

CL/EM ESI (+): 242 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,48 (d, 1H, J=1,6Hz), 7,38 (d, 1H, J=1,2Hz), 6,42 (d, 1H, J=1,6Hz), 6,44 (brs, 2H), 2,18 (d, 3H, J=1,2Hz)

(e) Síntesis de N-(2-cloro-6-((5-metiltiazol-2-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida

El procedimiento de síntesis del Ejemplo 62-b se repitió excepto por el uso de 2-cloro-6-((5-metiltiazol-2-il)oxi)piridín-4-amina (4,0 mg, 0,02 mmoles), obteniendo N-(2-cloro-6-((5-metiltiazol-2-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida (1,1 mg, 13 %) en forma de un sólido blanco.

CL/EM ESI (+): 522 (M+1)

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,33 (brs, 1H), 8,49 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J=8,8Hz), 8,00 (d, 1H, J=1,2 Hz), 7,77 (dd, 1H, J=8,8, 1,6 Hz), 7,48 (d, 1H, J=1,2Hz), 2,74 (s, 3H), 2,22 (d, 3H, J=0,8 Hz), 1,86 (s, 6H)

Se sintetizaron los compuestos de los Ejemplos 110 a 117, y de los Ejemplos 120 y 121 mediante la ruta de síntesis del Ejemplo 109; se proporcionan los datos de estos compuestos a continuación.

[Tabla 8]

Ej.	Compuesto	Datos de análisis
110	N-(2-cloro-6-((1-metil-1H-pirazo1-5-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 505 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,18 (brs, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,78 (dd, 1H, J=8,7, 1,9Hz), 7,72 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,49 (d, 1H, J=1,4Hz), 7,45 (d, 1H, J=2,0Hz), 6,09 (d, 1H, J=2,0Hz), 3,65 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,86 (s, 6H)
111	N-(2-cloro-6-((1,3,5-trimetil-1H-pirazo1-4-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 533 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,05 (brs, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,6Hz), 7,78 (d, 1H, J=8,6Hz), 7,67 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,86 (s, 6H)
112	N-(2-cloro-6-((1-metil-1H-pirazo1-4-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 505 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,08 (brs, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J=1,6Hz), 8,13 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,89 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, J=8,8, 2,0Hz), 7,66 (d, 1H, J=1,2Hz), 7,49 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J=0,8Hz), 3,86 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,86 (s, 6H)
13	N-(2-cloro-6-((3,5-dimetilisoxazo1-4-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 520 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,15 (brs, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,80 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,68 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,87 (s, 6H)

114	N-(2-cloro-6-((5-metiltiofén-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 521 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,10 (brs, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,78 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,69 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,86 (s, 6H)
115	N-(2-cloro-6-((2-metiltiofén-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 521 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,08 (brs, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,79 (d, 1H, J=8,7 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J=5,4 Hz), 7,27 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, J=5,4 Hz), 2,75 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,86 (s, 6H)
116	N-(2-cloro-6-((4,5-dimetilisoxazo1-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 520 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,21 (brs, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,80 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,75 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,87 (s, 6H), 1,76 (s, 3H)
117	N-(2-cloro-6-((5-(trifluorometil)tiofén-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 575 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,14 (brs, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,81 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,87 (s, 6H)
120	N-(2-cloro-6-((5-metiltiofén-2-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 304 (M+1), 521 (M+3) RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 11,16 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J=9,7Hz), 7,77 (d, 1H, J=8,2Hz), 7,71 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,64 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,85 (s, 6H)
121	N-(2-cloro-6-((2-clorotiofén-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida	CL/EM ESI (+): 540 (M+1) RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,20 (brs, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,80 (d, 1H, J=9,6Hz), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J=5,2Hz), 7,39 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J=6,0Hz), 2,74 (s, 3H), 1,86 (s, 6H)

Ejemplos experimentales

Se llevaron a cabo experimentos tales como los mostrados a continuación para los compuestos preparados en los Ejemplos, anteriormente.

Ejemplo experimental 1). Experimento sobre la inhibición de las actividades de STAT3 y STAT1 mediante ensayo de gen informador.

1-1) Experimento sobre la inhibición de la actividad de STAT3

Se cultivó una línea celular de cáncer de próstata humano (línea celular estable LNCaP, plásmido pSTAT3.TA-luc), que contiene un promotor de STAT3 de funcionamiento estable, en medio RPMI1640 (n.º de cat. 11875, Life Technologies) que contenía suero de feto bovino (FBS, por sus siglas en inglés) al 10 % (n.º de cat. SH30396, Thermo Scientific) y 150 µg/ml de solución G-418 (n.º de cat. 04 727 894 001, Roche). El ensayo de gen informador utilizando la línea celular estable LNCaP se llevó a cabo en medio RPMI1640 que contenía DCC al 3 %-FBS sin solución de G418. Las células estables LNCaP se sembraron en dos (2) placas de 96 pocillos blancas con 30.000 células/50 µl en cada pocillo. Las células se cultivaron a 37 °C bajo 5 % de CO₂ durante 24 horas y después se trataron con los compuestos enumerados en los Ejemplos, que se diluyeron a diversas concentraciones. Posteriormente, se añadió 11-6 a cada pocillo a una concentración final de 10 ng/ml. Tras completar el tratamiento con los compuestos e 11-6, las células se cultivaron a 37 °C, bajo 5 % de CO₂ durante 24 horas. Las placas se observaron bajo un microscopio y la precipitación de los fármacos y los hallazgos particulares se investigaron y registraron.

El ensayo de luciferasa y el ensayo de viabilidad celular se llevaron a cabo en cada una de las dos placas, respectivamente. Para el ensayo de luciferasa, se sacó el medio líquido en la placa de 96 pocillos y después se añadieron a cada pocillo 20 µl de tampón de lisis celular pasiva. Tras someter a agitación la placa durante 30 minutos, se midieron las actividades de luciferasa de cada pocillo en un lector de microplacas PHERAstar™ (BMG Labtech) utilizando un sistema de ensayo de luciferasa (n.º de cat. E1501, Promega). Para cada ensayo de viabilidad celular, la placa de 96 pocillos se sometió a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadieron 20 µl/pocillo de solución

CellTiter-Glo (n.º de cat. G7573, Promega) y se sometieron a agitación durante 10 minutos con el fin de medir la citotoxicidad causada por los compuestos enumerados en los Ejemplos, con un lector de microplacas PHERAstar™ (BMG Labtech). Se utilizaron los pocillos sin DMSO al 0,1 % y sin estimulación como un control negativo, y los pocillos con DMSO al 0,1 % y estimulación se utilizaron como un control positivo.

1-2) Experimento sobre la inhibición de la actividad de STAT1.

Se cultivó una línea celular de osteosarcoma humano (línea celular estable U2OS, pGL4-STAT1-TA-luc), que contiene un promotor STAT1 de funcionamiento estable, en medio de McCoy 5A (n.º de cat. 16600, Life Technologies) que contenía FBS al 10 % (n.º de cat. SH30396, Thermo Scientific) y 1000 µg/ml de solución de G418 (n.º de cat. 04 727 894 001, Roche). Se llevó a cabo el ensayo de gen informador utilizando la línea celular estable U2OS en medio de McCoy 5A que contenía FBS al 10 % sin solución de G-418. Las células estables U2OS se sembraron en dos (2) placas de 96 pocillos blancas a razón de 25.000 células/50 µl en cada pocillo. Las células se cultivaron a 37 °C, bajo 5 % de CO₂ durante 24 horas y después se trataron con los compuestos enumerados en los Ejemplos, que se diluyeron a diversas concentraciones. Seguidamente, se añadió IFN-γ a cada pocillo a una concentración final de 50 ng/ml. Tras completar el tratamiento con los compuestos e IFN-γ, las células se cultivaron a 37 °C, bajo 5 % de CO₂ durante 8 horas. Las placas se observaron bajo el microscopio y se investigó y registró la precipitación de los fármacos y los hallazgos particulares.

El ensayo de luciferasa y el ensayo de viabilidad celular se llevaron a cabo con cada una de dos placas, respectivamente. Para el ensayo de luciferasa, se sacó el medio líquido en la placa de 96 pocillos y después, se añadieron 20 µl de tampón e lisis celular pasiva. Tras someter a agitación la placa durante 30 minutos, se midieron las actividades de luciferasa de cada pocillo en un lector de microplacas PHERAstar™ (BMG Labtech) utilizando un sistema de ensayo de luciferasa (n.º de cat. E1501, Promega). Para el ensayo de viabilidad celular, la placa de 96 pocillos se sometió a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadieron 20 µl/pocillo de solución CellTiter-Glo (n.º de cat. G7573, Promega) y se sometió a agitación durante 10 minutos con el fin de medir la citotoxicidad causada por los compuestos enumerados en los Ejemplos con un lector de microplacas PHERAstar™ (BMG Labtech). Los pocillos sin DMSO al 0,1 % y la estimulación se utilizaron como un control negativo, y los pocillos con DMSO al 0,1 % y la estimulación se utilizaron como un control positivo.

Los resultados de evaluación del efecto inhibitorio de los compuestos enumerados en los Ejemplos sobre la dimerización de STAT3 y STAT1 obtenidos mediante los ensayos de gen informador de STAT3 y STAT1 se muestran en la Tabla 9, a continuación.

[Tabla 9]

Ej.	IC ₅₀ (µM) pSTAT3	IC ₅₀ (µM) pSTAT1	Ej.	IC ₅₀ (µM) pSTAT3	IC ₅₀ (µM) pSTAT1
1	0,0076	>50	2	0,008	>50
3	0,0098	>50	4	0,0091	>50
5	0,028	>50	6	0,019	>50
7	0,0088	>50	8	0,061	>50
9	0,00065	>50	10	0,018	>50
11	0,0021	>50	12	0,0020	>50
13	0,01	>50	14	0,0083	>50
15	0,0057	>50	16	0,0057	>50
17	0,045	>50	18	0,031	>50
19	0,029	>50	20	0,067	>50
21	0,11	>50	22	0,015	>50
23	0,084	>50	24	0,90	>50
25	0,034	>50	26	0,065	>50
27	0,075	>50	28	0,0085	>50
29	0,0041	>50	30	0,0013	>50
31	0,0025	>50	32	0,010	>50
33	0,054	>50			
35	0,1	>50	36	0,064	42,1
37	0,015	>50	38	0,018	>50
39	0,0089	>50	40	0,21	>50
41	0,16	>50	42	1,25	>50
43	0,023	>50	44	0,019	>50
45	0,078	>50	46	0,054	>50
47	0,022	>50	48	0,014	>50
49	0,019	>50	50	0,078	>50
51	0,022	>50	52	0,025	>50

(continuación)

Ej.	IC ₅₀ (μM) pSTAT3	IC ₅₀ (μM) pSTAT1	Ej.	IC ₅₀ (μM) pSTAT3	IC ₅₀ (μM) pSTAT1
53	0,033	>50	54	0,014	>50
55	0,0022	>50			
57	0,027	>50	58	0,86	>50
59	0,31	>50	60	0,12	>50
61	0,08	>50	62	0,020	>50
63	0,034	>50	64	0,021	>50
65	0,079	>50	66	0,18	>50
67	0,0084	>50	68	0,011	>50
69	0,010	>50	70	0,024	>50
71	0,011	>50	72	0,01	>50
73	0,13	>50	74	0,12	>50
75	0,24	>50	76	0,39	3,1
77	0,10	>50	78	0,050	>50
79	0,041	>50	80	0,04	>50
81	0,0050	>50	82	0,0058	>50
83	0,0082	>50	84	0,0065	>50
85	0,11	>50	86	0,089	>50
87	0,0097	>50			
89	0,14	>50	90	0,011	>50
91	0,0051	>50			
93	0,072	>50			
95	0,028	35,7	96	0,19	>50
97	0,025	>50	98	0,031	>50
99	0,11	>50	100	0,07	>50
101	0,0093	>50			
103	0,18	>50			
105	0,049	>50	106	0,43	8,5
			108	0,085	>50
109	0,46	>50	110	0,53	44,8
111	1,3	>50	112	0,32	18,9
113	0,18	>50	114	0,063	>50
115	0,019	>50	116	0,20	>50
117	0,028	>50			
			120	0,078	39,6
121	0,027	>50			

Tal como se muestra en la Tabla 9, los compuestos según la presente invención muestran excelentes efectos inhibitorios contra la actividad de la proteína STAT3, aunque no mostraron prácticamente ningún efecto inhibitorio contra la actividad de la proteína STAT1.

Ejemplo experimental 2). Ensayo de inhibición del crecimiento celular.

Los efectos inhibitorios de los compuestos de la presente invención contra el crecimiento de las células de cáncer se evaluaron tal como se muestra posteriormente. Las líneas celulares de cáncer, incluyendo las líneas celulares de cáncer de próstata (LNCaP, DU-145), la línea celular de cáncer de estómago (NCI-N87) y las líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-468) se cultivaron bajo el protocolo proporcionado por cada proveedor. Se utilizó un medio suplementado con 10 ng/ml de I1-6 para LNCaP, una línea celular de cáncer de próstata, al tratarla con un fármaco. Cada tipo de células utilizado en los experimentos se subcultivó en una placa de 96 pocillos mediante el recuento del número exacto de células utilizando el citómetro basado en imágenes Tali™ (Life Technologies). En una placa de 96 pocillos, se utilizó DU-145 con 3.000 células/pocillo; se utilizó NCI-N87 con 5.000 células/pocillo y se utilizaron LNCaP y MDA-MB-468 a razón de 10.000 células/pocillo. Las células se trataron con los compuestos enumerados en los Ejemplos, que se diluyeron a diversas concentraciones. Tras completar el tratamiento con los compuestos, se cultivaron las células LNCaP, DU-145, NCI-N87 a 37 °C bajo 5 % de CO₂ durante 96 horas, y las células MDA-MB-468 se cultivaron a 37 °C en aire durante 96 horas. Seguidamente, se observaron las células bajo el microscopio y precipitación del fármaco y se investigaron y registraron los hallazgos particulares. A continuación, la placa de 96 pocillos se sometió a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadieron 20 μl/pocillo de solución de CellTiter-Glo (n.º de cat. G7573, Promega) y se sometieron a agitación durante 10 minutos, seguido de la medición utilizando el lector de microplacas PHERAstar™ (BMG Labtech) según el protocolo general del proveedor del luminómetro. Los pocillos en los que solo se había añadido líquido de cultivo sin siembra de células se utilizaron como un control negativo, mientras que los pocillos con líquido de cultivo que contenía DMSO al 0,1 % en lugar de los compuestos

enumerados en los Ejemplos se utilizó a modo de un control positivo.

Los resultados de los efectos inhibitorios de los compuestos preparados en los Ejemplos contra el crecimiento de células de cáncer se muestran en las Tablas 10 a 13, a continuación.

[Tabla 10]

Ej.	IC ₅₀ (μM) LNCap	Ej.	IC ₅₀ (μM) LNCap	Ej.	IC ₅₀ (μM) LNCap	Ej.	IC ₅₀ (μM) LNCap
16	0,0022	17	0,080	18	0,056	19	0,043
21	0,040	22	0,024	23	0,80	24	>1,1
25	0,072	27	0,029	33	0,030		
37	0,01	38	0,0083	41	0,12	42	>1,1
43	0,032	44	0,039	45	0,53	46	0,11
47	0,02	48	0,01	49	0,019	51	0,031
52	0,022	53	0,037	54	0,029		
58	0,24	63	0,046	64	0,013	66	0,26
67	0,047			89	0,24		
93	0,26			95	0,023	97	0,028
98	0,031	99	0,14	100	0,14		

[Tabla 11]

Ej.	IC ₅₀ (μM) DU-145	Ej.	IC ₅₀ (μM) DU-145	Ej.	IC ₅₀ (μM) DU-145	Ej.	IC ₅₀ (μM) DU-145
16	0,0018	17	0,039	18	0,023	19	0,022
21	0,017	22	0,014	23	0,04	24	>1,1
25	0,066	27	0,024	33	0,023		
37	0,0071	38	0,0053	41	0,063	42	>1,1
43	0,011	44	0,019	45	0,037	46	0,07
47	0,016	48	0,008	49	0,013	51	0,0082
52	0,015	53	0,02	54	0,0059		
58	0,11	63	0,032	64	0,0057	66	0,17
67	0,0053			89	0,11		
93	0,1			95	0,013	97	0,016

[Tabla 12]

Ej.	IC ₅₀ (μM) NCI-N87	Ej.	IC ₅₀ (μM) NCI-N87	Ej.	IC ₅₀ (μM) NCI-N87	Ej.	IC ₅₀ (μM) NCI-N87
9	0,02	10	0,01	11	0,011	12	0,025
13	0,028	14	0,010	15	0,0093	31	0,24
32	0,076	36	0,25	39	0,031	57	0,2
62	0,034	64	0,034	67	0,021	68	0,03
69	0,015	70	0,057	71	0,020	72	0,021
73	0,45	74	0,61	77	0,052	78	0,2
79	0,043	80	0,069	81	0,033	82	0,035
83	0,020	84	0,020	86	0,15	96	1,5
101	0,068	103	1,3			105	0,087
106	1,8			108	0,13	109	1,7
110	1,2	111	2,4	112	1	113	0,27
114	0,13	115	0,14	116	0,91	117	0,037
		120	0,12	121	0,15		

[Tabla 13]

Ej.	IC ₅₀ (μM) MDA-MB-468	Ej.	IC ₅₀ (μM) MDA-MB-468	Ej.	IC ₅₀ (μM) MDA-MB-468	Ej.	IC ₅₀ (μM) MDA-MB-468
64	0,0065	71	0,0056	72	0,0040	79	0,0074
80	0,0084	81	0,0038	82	0,0041	83	0,0052
84	0,0026	86	0,024	109	0,068	115	0,021
116	0,062	117	0,0053			120	0,026
121	0,027						

Tal como se muestra en las Tablas 10 a 13, los compuestos según la presente invención mostraron excelentes efectos inhibitorios del crecimiento de diversos tipos de células de cáncer.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 1) N-(3-cloro-5-(2-(3-etoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 2) N-(3-cloro-5-(2-(3-propoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 3) N-(3-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 4) N-(3-bromo-5-(2-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 5) N-(3-cloro-5-(2-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 6) N-(3-metoxi-5-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 7) N-(3-cloro-5-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 8) N-(3-cloro-5-(2-(3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 9) N-(3-bromo-5-(2-(3-isopropoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 10) N-(3-(2-(3-(but-2-in-1-iloxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)-5-clorofenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 11) N-(3-cloro-5-(2-(3-isobutoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 12) N-(3-cloro-5-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 13) N-(3-cloro-5-(2-(3-(2,2-difluoroetoxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 14) N-(3-(2-(3-(aliloxi)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)-5-clorofenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 15) N-(3-cloro-5-(2-(3-ciclopropoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 16) N-(3-cloro-5-(2-(3-isopropoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-((metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 17) N-(3-cloro-5-(2-(4-metoxifenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 18) N-(3-cloro-5-(2-(4-fluorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 19) N-(3-cloro-5-(2-(4-fluorofenil)propán-2-il)fenil)-6-fluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 20) N-(3-bromo-5-(2-(4-fluorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 21) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-((metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 22) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 23) 6-cloro-N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 24) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(((trifluorometil)sulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 25) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(fluoro(metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 26) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)tieno[2,3-c]piridín-2-carboxamida,
- 27) N-(3-cloro-5-(2-(5-clorotiofén-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 28) N-(3-cloro-5-(2-(5-isopropiltiofén-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 29) N-(3-cloro-5-(2-(5-metoxitiofén-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 30) N-(3-cloro-5-(2-(2-metoxitiofén-3-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 31) N-(3-cloro-5-(2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 32) N-(3-cloro-5-(2-(4-metiltiofén-2-il)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-

carboxamida,

33) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-(1-(metilsulfonyl)ciclopropil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

35) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-6-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)-1H-indol-2-carboxamida,

36) N-(3-cloro-5-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)fenil)-5-((S-metilsulfonimidoil)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

37) N-(3-cloro-5-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

38) N-(3-cloro-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

39) N-(3-bromo-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

40) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-6-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)-1H-indol-2-carboxamida,

41) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-((metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

42) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-((trifluorometil)sulfonyl)metilbenzo[b]tiofén-2-carboxamida,

43) N-(3-cloro-5-(4-fluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

44) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-6-fluoro-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

45) 6-cloro-N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

46) N-(3-(4-clorofenoxi)-5-metoxifenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

47) N-(3-cloro-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

48) N-(3-cloro-5-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

49) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

50) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)tieno[2,3-c]piridín-2-carboxamida,

51) N-(3-cloro-5-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

52) N-(3-cloro-5-(3,4-difluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

53) N-(3-cloro-5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

54) N-(3-cloro-5-(4-cloro-3-fluorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

55) N-(3-cloro-5-(2-(3-cloro-5-metoxifenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

57) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-((2-metoxietil)sulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

58) N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-6-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

59) N-(3-(azetidín-1-il)-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

60) N-(3-cloro-5-((6-cloropiridín-3-il)oxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

61) N-(3-cloro-5-((5-cloropiridín-2-il)oxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

62) N-(2-cloro-6-(3,5-diclorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

63) N-(6-cloro-4-(4-clorofenoxi)piridín-2-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

64) N-(2-cloro-6-(4-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

65) N-(2-cloro-6-((6-cloropiridín-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

66) N-(4-cloro-6-(4-clorofenoxi)piridín-2-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

67) N-(2-cloro-6-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

68) N-(2-cloro-6-(4-fluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

69) N-(2-bromo-6-(4-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

70) N-(2-cloro-6-(3-cloro-5-metoxifenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

71) N-(2-cloro-6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

72) N-(2-cloro-6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

73) N-(2-cloro-6-(4-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(1,1-dioxidotetrahidrotiofén-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

74) N-(2-cloro-6-(4-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirán-2-il)benzo[b]tiofén-2-

carboxamida,

75) N-(2-cloro-6-(4-clorofenoxi)pirimidin-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

76) N-(6-cloro-2-(4-clorofenoxi)pirimidin-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

77) N-(2-(4-clorofenoxi)-6-fluoropiridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

78) N-(2-(bíciclo[2.2.1]hept-5-en-2-iloxi)-6-cloropiridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

79) N-(2-cloro-6-(3,4-difluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

80) N-(2-cloro-6-(3-clorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

81) N-(2-cloro-6-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

82) N-(2-cloro-6-(3,4-diclorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

83) N-(2-cloro-6-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

84) N-(2-cloro-6-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

85) N-(2-cloro-6-((5-cloropiridín-2-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

86) N-(2-cloro-6-((4-clorobencil)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

87) N-(3-cloro-5-(2-(3-(prop-1-in-1-il)-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

89) N-(3-(2-(4-clorofenil)propán-2-il)-1H-pirazo1-5-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

90) N-(2-cloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

91) N-(4-cloro-6-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)propán-2-il)piridín-2-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

93) (2-(3-(4-clorofenoxi)-5-(5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamido)fenoxi)etil)carbamat de terc-butilo,

95) N-(5-cloro-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(2-(metilsulfonyl)metil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

96) (8-cloro-6-(4-clorofenoxi)-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazín-4-il)(5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-il)metanona,

97) N-(3-cloro-5-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

98) N-(3-cloro-5-((2,4-difluorofenil)(metil)amino)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

99) N-(3-cloro-5-((4-clorofenil)(metil)amino)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

100) N-(2-cloro-6-((4-clorofenil)(metil)amino)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

101) N-(2-cloro-6-((4-clorociclohex-3-en-1-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

103) 2,2,2-trifluoroacetato de N-(3-cloro-5-(4-clorofenoxi)fenil)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboximidamida,

105) N-(2-(4-(terc-butil)piperidín-1-il)-6-cloropiridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

106) N-(2-cloro-6-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazín-2-il)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

108) N-(2-cloro-6-(octahidroisoquinolín-2(1H)-il)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

109) N-(2-cloro-6-((5-metiltiazol-2-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

110) N-(2-cloro-6-((1-metil-1H-pirazo1-5-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

111) N-(2-cloro-6-((1,3,5-trimetil-1H-pirazo1-4-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

112) N-(2-cloro-6-((1-metil-1H-pirazo1-4-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

113) N-(2-cloro-6-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

114) N-(2-cloro-6-((5-metiltiofén-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonyl)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-

carboxamida,

115) N-(2-cloro-6-((2-metiltiofén-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

116) N-(2-cloro-6-((4,5-dimetilisoxazo1-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

117) N-(2-cloro-6-((5-(trifluorometil)tiofén-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

120) N-(2-cloro-6-((5-metiltiofén-2-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida y

121) N-(2-cloro-6-((2-clorotiofén-3-il)oxi)piridín-4-il)-5-(2-(metilsulfonil)propán-2-il)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,

y una sal y un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según se define en la reivindicación 1 como un ingrediente activo.
3. Compuesto según se define en la reivindicación 1 o una composición farmacéutica según la reivindicación 2 para la utilización en la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada a la activación de la proteína STAT3.
4. Compuesto o composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 3, en donde la enfermedad asociada a la activación de la proteína STAT3 se selecciona del grupo que consiste en cánceres sólidos, cánceres hemáticos o de la sangre, cánceres radio- o quimio-resistentes, cánceres metastásicos, enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunitarias, diabetes, degeneración macular, infección por el papilomavirus humano y tuberculosis.
5. Compuesto o composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 4, en donde la enfermedad asociada con la activación de la proteína STAT3 se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de próstata, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer de riñón, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, osteosarcoma, leucemia aguda o crónica, mieloma múltiple, linfoma de células B o T, linfoma no de Hodgkin, enfermedades autoinmunitarias, incluyendo artritis reumatoide, soriasis, hepatitis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, diabetes, degeneración macular, infección por papilomavirus humano y tuberculosis.