

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 842**

51 Int. Cl.:

**A61P 31/04** (2006.01)  
**C07F 9/6539** (2006.01)  
**C07F 9/6541** (2006.01)  
**C07F 9/6553** (2006.01)  
**C07F 9/6558** (2006.01)  
**C07F 9/6561** (2006.01)  
**A61K 31/67** (2006.01)  
**A61K 31/675** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2007 E 07870696 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2049200**

54 Título: **Nuevos inhibidores de la beta-lactamasa**

30 Prioridad:

**22.05.2006 US 802141 P**  
**25.08.2006 US 840001 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.08.2015**

73 Titular/es:

**METHYLGENE INC. (100.0%)**  
**7220, rue Frederick-Banting**  
**Montreal, QC H4S 2A1, CA**

72 Inventor/es:

**DININNO, FRANK;**  
**HAMMOND, MILTON L.;**  
**DYKSTRA, KEVIN;**  
**KIM, SEONGKON;**  
**TAN, QIANG;**  
**YOUNG, KATHERINE;**  
**HERMES, JEFFREY DONALD;**  
**CHEN, HELEN;**  
**RAEPPPEL, STEPHANE;**  
**MANNION, MICHAEL;**  
**GAUDETTE, FREDERIC;**  
**VAISBURG, ARKADII;**  
**RAHL, JUBRAIL;**  
**GEORGOPAPADAKOU, NAFSIKA y**  
**ZHOU, NANCY Z.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 543 842 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

Nuevos inhibidores de la beta-lactamasa

5 Antecedentes de la invención

La resistencia bacteriana a los antibióticos se ha convertido en una de las amenazas más importantes para la atención sanitaria moderna. Cohen, Science 257:1051-1055 (1992) divulga que las infecciones causadas por bacterias resistentes con frecuencia tienen como resultado estancias hospitalarias más prolongadas, mayor mortalidad y mayor coste del tratamiento. Neu, Science 257:1064-1073 (1992) divulga que la necesidad de nuevos antibióticos continuará aumentando porque las bacterias tienen una notable capacidad para desarrollar resistencia a nuevos agentes, convirtiéndolos rápidamente en ineficaces.

La crisis actual ha llevado a realizar diversos esfuerzos para dilucidar los mecanismos responsables de la resistencia bacteriana, Coulton et al, Progress in Medicinal Chemistry 31:297-349 (1994) enseña que el uso generalizado de penicilinas y cefalosporinas ha dado como resultado la aparición de  $\beta$ -lactamasas, una familia de enzimas bacterianas que catalizan la hidrólisis del anillo de  $\beta$ -lactama común a numerosos antibióticos usados actualmente. Más recientemente, Dudley, Pharmacotherapy 15: 9S-14S (1995) ha divulgado que la resistencia mediada por  $\beta$ -lactamasas es un aspecto crítico esencial para el desarrollo de la resistencia bacteriana a los antibióticos. El ácido clavulánico, que es un metabolito de *Streptomyces clavuligerus* y dos inhibidores semisintéticos, sulbactam y tazobactam son productos inhibidores de  $\beta$ -lactamasas semi-sintéticos o naturales actualmente disponibles. La patente US-6.472.406, las publicaciones de patente US-2004/029836, US 2004/082546 y las publicaciones de patente PCT WO 2004/048393 y WO 01/02411 divulgan ciertos inhibidores de  $\beta$ -lactamasas sintéticos.

La disponibilidad de sólo unos pocos inhibidores de  $\beta$ -lactamasa, sin embargo, es insuficiente para contrarrestar la diversidad en constante aumento de  $\beta$ -lactamasas, para las cuales se ha convertido en una necesidad disponer de varios inhibidores nuevos y distintos. Hay, por lo tanto, una necesidad de poder identificar nuevos inhibidores de  $\beta$ -lactamasa.

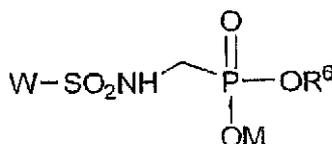
Esta invención se refiere a inhibidores de beta-lactamasa nuevos y a su uso contra la resistencia bacteriana a los antibióticos. Más particularmente, la invención se refiere a composiciones y métodos para superar la resistencia bacteriana a los antibióticos.

35 Sumario de la invención

Esta invención proporciona inhibidores de  $\beta$ -lactamasas novedosos de la clase monoéster arilsulfonamidometilfosfonato y heteroarilsulfonamidometilfosfonato que tienen cationes basados en nitrógeno o grupos de amonio cuaternario. Los compuestos inhiben tres clases de  $\beta$ -lactamasas y sinergizan los efectos antibacterianos de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos (por ejemplo, imipenem y ceftazidima) contra estos microorganismos normalmente resistentes a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, como resultado de la presencia de las  $\beta$ -lactamasas. Además, el efecto de sinergia exhibido *in vitro* no se altera significativamente por la presencia de cualquier suero de ratón o humano; un efecto que afecta a los compuestos de la técnica anterior de la clase y que los convierte potencialmente en menos eficaces. Esta invención también se refiere a la combinación de los compuestos reivindicados con todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos pertinentes para ampliar el espectro de actividad antimicrobiana del antibiótico contra bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasa como *Pseudomonas spp.* La invención se refiere además a composiciones que contienen compuestos de esta invención y a un vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables. También se refiere a métodos para tratar infecciones bacterianas e inhibir el crecimiento bacteriano utilizando los compuestos o composiciones de esta invención. Este y otros aspectos de la invención se materializan tras la consideración de la memoria descriptiva en su totalidad.

50 Descripción detallada de la invención

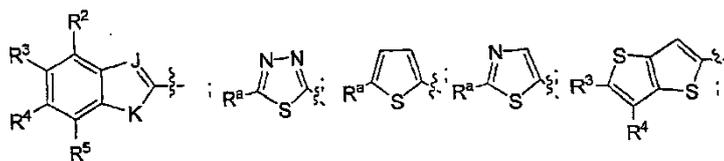
La presente invención está dirigida a compuestos novedosos de Fórmula I:



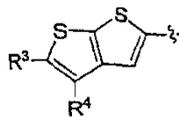
Fórmula I

55

o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: W representa:

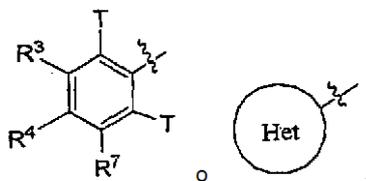


0



R<sup>a</sup> representa: (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>aa</sup> o R<sup>aa</sup>;

5 R<sup>aa</sup> representa:



J representa N o CR<sup>1</sup>;

K representa O, S o NR<sup>1</sup>;

Het representa un heterociclo de 5-6 miembros que contiene nitrógeno, sustituido con de 0 a 4 grupos de R<sup>2</sup>;

10 T representa hidrógeno, halógeno, OR<sup>1</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>1</sup> representa independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

M es una carga negativa, H o una sal del amonio o metal farmacéuticamente aceptable, y con la condición de que cuando W contenga un resto con múltiples cargas positivas, exista un número de L<sup>⊖</sup> adecuado presente para proporcionar una neutralidad global;

15 R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, -OR<sup>1</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, -X<sub>m</sub>-Y<sub>m</sub>-Z<sup>\*</sup><sub>m</sub>-R<sup>8</sup>, o -X<sub>m</sub>-Y<sub>m</sub>-Z<sup>\*</sup><sub>m</sub>-Q<sup>+</sup>;

R<sup>7</sup> representan hidrógeno, halógeno, ciano, -OR<sup>1</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, -X<sub>m</sub>-Y<sub>m</sub>-Z<sup>\*</sup><sub>m</sub>-R<sup>8</sup>, o -X<sub>m</sub>-Y<sub>m</sub>-Z<sup>\*</sup><sub>m</sub>-Q<sup>+</sup>; con la condición de que al menos uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> sea -X<sub>m</sub>-Y<sub>m</sub>-Z<sup>\*</sup><sub>m</sub>-Q<sup>+</sup>;

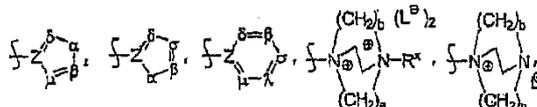
X e Y son independientemente O, NR<sup>x</sup>, (C=O), SO<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1</sup>C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>-;

20 Z<sup>\*</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> que puede estar sustituido con uno a cuatro R<sup>3</sup>;

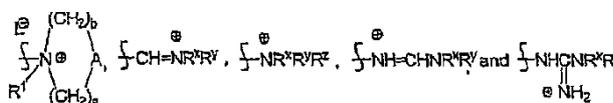
R<sup>6</sup> representa arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo C<sub>5-10</sub>, estando dichos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos;

R<sup>8</sup> representa halo, N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>c</sup>C(NH)NH<sub>2</sub>, NR<sup>c</sup>C(NH)H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, estando dicho heterociclilo opcionalmente sustituido;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en:



25



en el que Z representa N<sup>+</sup> o carbono; y A es O, CH<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>, NR<sup>x</sup> o N<sup>+</sup>(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>;

30 <sup>+</sup> representa un ion cargado positivamente;

L<sup>⊖</sup> representa un contraion farmacéuticamente aceptable que está presente según se necesite para proporcionar equilibrio de carga en la molécula;

a y b son 1, 2 o 3;

α representa O, S o NR<sup>S</sup>;

35 β, δ, λ, μ y σ representan CR<sup>1</sup>, N o N<sup>⊕</sup> R<sup>S</sup>, con la condición de que no más de uno de β, δ, λ, μ y σ sea N<sup>⊕</sup> R<sup>S</sup>;

cada R<sup>b</sup> representa independientemente halo; -CN; -NO<sub>2</sub>; fenilo; -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>; -OR<sup>c</sup>; -SR<sup>c</sup>; -N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>; -N<sup>+</sup>(R<sup>c</sup>)<sub>3</sub>; -C(O)N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>; heteroarilo; heteroarilio; formamidinilo, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>; -C(O)R<sup>c</sup>; -OC(O)R<sup>c</sup>; -NHC(O)R<sup>c</sup>; -NHC(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>; guanidinilo; carbamimidoílo o ureido, estando dichos fenilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos;

40 cada R<sup>c</sup> representa independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>, estando dicho arilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos de halógeno; -

CN; -NO<sub>2</sub>; fenilo; -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>; -OR<sup>1</sup>; -SR<sup>1</sup>; -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>; -N<sup>+</sup>(R<sup>1</sup>)<sub>3</sub>; -C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>; heteroarilo; heteroarilio; formamidinilo, -CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>; -C(O)R<sup>1</sup>; -OC(O)R<sup>1</sup>; -NHC(O)R<sup>1</sup>; -NHC(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>; guanidinilo; carbamimidoílo o ureido, estando dichos fenilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos, en el que R<sub>j</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>.

cada R<sup>s</sup> representa independientemente hidrógeno; fenilo o alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos R<sup>b</sup>;

cada R<sup>t</sup> representa independientemente hidrógeno; halo; fenilo; -CN; -NO<sub>2</sub>; -NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup>; -OR<sup>u</sup>; -SR<sup>u</sup>; -C(O)NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup>; -COOR<sup>c</sup>; -SOR<sup>u</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>u</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup>; -NR<sup>u</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>v</sup>; -C(O)R<sup>u</sup>; -NR<sup>u</sup>C(O)R<sup>v</sup>; -OC(O)R<sup>u</sup>; -OC(O)NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup>; -NR<sup>u</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>v</sup>; -NR<sup>u</sup>C(O)NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>; -OCO<sub>2</sub>R<sup>v</sup>; alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos R<sup>b</sup>;

R<sup>u</sup> y R<sup>v</sup> representan hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos R<sup>b</sup>;

cada R<sup>w</sup> representa independientemente hidrógeno; alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos R<sup>b</sup>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R<sup>b</sup>; fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R<sup>b</sup>, o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R<sup>b</sup>;

R<sup>x</sup> representa hidrógeno o una cadena de alquilo C<sub>1-8</sub> lineal o ramificada, opcionalmente interrumpida con uno o dos de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>w</sup>, N<sup>+</sup>R<sup>c</sup>R<sup>w</sup> o -C(O)-, estando dicha cadena de alquilo sin sustituir o sustituida con uno a cuatro de halo, CN, NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, OR<sup>w</sup>, SR<sup>w</sup>, SOR<sup>w</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>w</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>w</sup>, N<sup>+</sup>(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>R<sup>w</sup>, Q, -C(O)-R<sup>w</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>w</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>w</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>w</sup>, OC(O)R<sup>w</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>w</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>w</sup>, NR<sup>c</sup>C(NH)NH<sub>2</sub>, NR<sup>c</sup>C(NH)H, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>w</sup>, fenilo, naftilo, heteroarilo o grupo heterocíclico, estando dichos fenilo, heteroarilo y grupo heterocíclico opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro grupos R<sup>b</sup> o con uno a dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub> de cadena lineal o ramificada, estando dichos grupos alquilo sin sustituir o sustituidos con uno a cuatro grupos R<sup>b</sup>;

R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> representan hidrógeno; fenilo; alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos R<sup>b</sup>, e interrumpido opcionalmente por O, S, NR<sup>w</sup>, N<sup>+</sup>R<sup>c</sup>R<sup>w</sup> o -C(O)-;

m representa de 0 a 1; n representa de 0 a 6; en el que se entiende que cuando un valor es cero, existe un enlace y en el que alquilo se define como un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes; y

en el que cicloalquilo se define como un grupo hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido.

La invención se refiere además a la resistencia bacteriana a los antibióticos. Más particularmente, la invención se refiere a composiciones y métodos para superar la resistencia bacteriana a los antibióticos. Las patentes y publicaciones identificadas en esta memoria descriptiva indican el conocimiento en este campo. En el caso de inconsistencias, la presente descripción prevalecerá.

La invención proporciona inhibidores de la β-lactamasa nuevos, que estructuralmente no están relacionados con el producto natural ni con los inhibidores de β-lactamasa semi-sintéticos actualmente disponibles, y que no requieren un farmacóforo β-lactama. Ciertas realizaciones de estos nuevos inhibidores también se pueden unir a DD-peptidasas bacterianas, y por lo tanto, potencialmente pueden actuar tanto como inhibidores de β-lactamasas como agentes antibióticos.

Para los fines de la presente invención, se utilizarán las siguientes definiciones:

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "inhibidor de la β-lactamasa" se utiliza para identificar un compuesto que tiene una estructura tal como se define en la presente memoria, que es capaz de inhibir la actividad β-lactamasa. La inhibición de la actividad β-lactamasa implica inhibir la actividad de una β-lactamasa de la clase A, C o D. Preferiblemente, para aplicaciones antimicrobianas tal inhibición debe ser a una concentración inhibidora de 50% por debajo de 100 microgramos/ml, más preferiblemente por debajo de 30 microgramos/ml y lo más preferiblemente, por debajo de 10 microgramos/m. Los términos β-lactamasas de "clase A", "clase C" y "clase D" son entendidos por los expertos en la técnica y se pueden encontrar descritos en Waley, The Chemistry of β-lactamase, Page Ed., Chapman & Hall, Londres, (1992) 198-228.

En algunas realizaciones de la invención, el inhibidor de la β-lactamasa también puede ser capaz de actuar como un agente antibiótico inhibiendo las enzimas de reticulación de la pared celular bacteriana. Por lo tanto, se pretende que el término inhibidor de la β-lactamasa abarque tales inhibidores de doble acción. En ciertas realizaciones preferidas, el inhibidor de la β-lactamasa puede ser capaz de inhibir las D-alanil-D-alaninacarboxipeptidasas/transpeptidasas (en lo sucesivo DD-peptidasas). El término "DD-peptidasa" se utiliza en su sentido habitual para denotar proteínas de unión a penicilina implicadas en la biosíntesis de la pared celular bacteriana (véase, por ejemplo, Ghysen, Prospect. Biotechnol. 128:67-9a (1987)). En ciertas realizaciones particularmente preferidas, la D-alanil-D-alaninacarboxipeptidasa/transpeptidasa, que puede ser inhibida es la *Streptomyces* R61 DD-peptidasa. Esta enzima tiene conservación del mecanismo del sitio activo con peptidasas de señal bacterianas (véase, por ejemplo, Black et al., Current Pharmaceutical Design 4:133-154 (1998); Dalbey et al, Protein Science 6:1129-1138 (1997)). Es, por lo tanto, posible que los inhibidores de β-lactamasa de la invención también puedan ser capaces de inhibir las peptidasas de señal bacterianas.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "β-lactamasa" denota una proteína capaz de inactivar un antibiótico β-lactámico. En una realización preferida, la β-lactamasa es una enzima que cataliza la hidrólisis del anillo β-lactama de un antibiótico β-lactámico. En ciertas realizaciones preferidas, la β-lactamasa es microbiana. En ciertas otras realizaciones preferidas, la β-lactamasa es una serina β-lactamasa. Ejemplos de tales β-lactamasas preferidas son bien conocidos y se describen en, por ejemplo, Waley, The Chemistry of β-Lactamase, Page Ed., Chapman &

Hall, Londres, (1992) 198-228. En realizaciones particularmente preferidas, la  $\beta$ -lactamasa es una  $\beta$ -lactamasa de clase C de *Enterobacter cloacae* P99 (en lo sucesivo P99  $\beta$ -lactamasa) o una  $\beta$ -lactamasa de la clase A del plásmido TEM-1 (en lo sucesivo TEM  $\beta$ -lactamasa).

5 Cuando cualquier variable (por ejemplo arilo, heterociclo, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada aparición es independiente de cualquier otra aparición. También, las combinaciones de sustituyentes/variables son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "organismo" se refiere a cualquier organismo multicelular. Preferiblemente, el organismo es un animal, más preferiblemente un mamífero y lo más preferiblemente un ser humano.

15 Por simplicidad, se definen y se hace referencia a restos químicos principalmente a través de restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.). Sin embargo, tales términos también se usan para transmitir restos multivalentes correspondientes en las circunstancias estructurales adecuadas evidentes para los expertos en la materia. Por ejemplo, mientras que un resto "alquilo" se refiere generalmente a un radical monovalente (por ejemplo, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-), en determinadas circunstancias un resto de unión bivalente puede ser "alquilo", en cuyo caso los expertos en la materia entenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), que es equivalente al término "alquilenilo". (De forma análoga, en circunstancias en las que se requiere un resto divalente y se indica como que es "arilo", los expertos en la materia entenderán que el término "arilo" se refiere al resto divalente correspondiente, arileno.) Se entiende que todos los átomos tienen su número de valencias normal para formación de enlaces (es decir, 4 para carbono, 3 para N, 2 para O y 2, 4 o 6 para S, dependiendo del estado de oxidación del S). Ocasionalmente, un resto puede definirse, por ejemplo, como (A)<sub>a</sub>-B-, en el que a es 0 o 1. En tales casos, cuando a es 0, el resto es B- y cuando a es 1, el resto es A-B-. También, una diversidad de restos descritos en el presente documento existe en formas tautoméricas múltiples, pretendiéndose que la totalidad de las mismas esté abarcada por cualquier estructura tautomérica dada.

30 El término "alquilo" como se emplea en el presente documento se refiere a grupos alifáticos de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1-8 átomos de carbono, más preferiblemente 1-6 átomos de carbono, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes. A menos que se especifique otra cosa, el grupo alquilo puede estar saturado, insaturado o parcialmente insaturado. Como se usa en el presente documento, por tanto, se pretende que el término "alquilo" incluya grupos alquilenilo y alquinilo, así como grupos alquilo saturados. Los grupos alquilo preferidos incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, vinilo, alquilo, isobutenilo, etinilo y propinilo.

40 El término "cicloalquilo" como se emplea en el presente documento incluye grupos hidrocarburo cíclicos saturados y parcialmente insaturados que tienen de 3 a 12, preferiblemente de 3 a 8 carbonos, en los que el grupo cicloalquilo adicionalmente está opcionalmente sustituidos. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

45 Un grupo "arilo" es un resto aromático C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> que comprende de uno a tres anillos aromáticos, que está opcionalmente sustituido. Preferiblemente, el grupo arilo es un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>. Los grupos arilo preferidos incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antraceno y fluorenilo. Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales puede independientemente estar opcionalmente sustituido o sin sustituir. Preferiblemente, el grupo aralquilo es alquilo C<sub>1-6</sub>-arilo (C<sub>6-10</sub>) incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo y naftilmetilo. Un "alcarilo" o "alquilarilo" es un grupo arilo que tiene uno o más sustituyentes de alquilo. Los ejemplos de grupos alcarilo incluyen, sin limitación, tolilo, xililo, mesitilo, etilfenilo, *tert*-butilfenilo y metilnaftilo.

50 El término heterociclo, heterociclilo, o heterocíclico, como se usa en la presente memoria, representa un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros estable o heterocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros estable que está saturado o insaturado y que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado la creación de una estructura estable. El término heterociclo o heterocíclico incluye restos heteroarilo. Los ejemplos de tales elementos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzofurazanilo, benzopirranilo, benzotiazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, cinnolinilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzotiazolilo sulfona, 1,3-dioxolanilo, furilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperdinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tienofurilo, tienotienilo y tienilo. Una realización de los ejemplos de tales elementos heterocíclicos incluye, pero sin limitación, azepinilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzofurazanilo,

benzopiraniolo, benzotipiraniolo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromaniolo, cinnolinilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotipiraniolo, dihidrobenzotipiraniol sulfona, furilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isocromaniolo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperdinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, 2-piridinonilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiazolilo, tiazolinilo, tienofurilo, tienotienilo, tienilo y triazolilo.

En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico es un grupo heteroarilo. Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a grupos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6, 9, o 10 átomos en el anillo; que tienen 6, 10, o 14 electrones  $\pi$  compartidos en un conjunto cíclico; y que tienen, además de átomos de carbono, entre uno y aproximadamente tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O, y S. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen, sin limitación, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazoliolo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo e isoxazolilo.

En otras determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico está condensado con un grupo arilo o heteroarilo. Los ejemplos de tales heterociclos condensados incluyen, sin limitación, tetrahidroquinolinilo y dihidrobenzofuraniolo.

Un resto que está sustituido es uno en el que uno o más hidrógenos han sido reemplazados independientemente por otro sustituyente químico. Como un ejemplo no limitante, los fenilos sustituidos incluyen 2-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 2,4-fluoro-3-propilfenilo. Como otro ejemplo no limitante, los n-octilos sustituidos incluyen 2,4-dimetil-5-etil-octilo y 3-ciclopentilooctilo. Se incluyen dentro de esta definición metilenos ( $-\text{CH}_2-$ ) sustituidos con oxígeno para formar carbonilo ( $-\text{CO}-$ ).

$\oplus$  representa uno o más iones cargados positivamente, estando dichos uno o más iones cargados positivamente equilibrados electrónicamente mediante un número adecuado de iones cargados negativamente  $\ominus$  incluyendo la parte fosfanato de la estructura, solos o junto con el número adecuado de iones cargados negativamente  $\ominus$ , tales como  $\text{L}^\ominus$ . Por lo tanto, si el compuesto contiene más de una carga positiva, un contraión cargado negativamente, tal como  $\text{L}^\ominus$ , puede estar presente junto con el anión de carboxilato, proporciona una neutralidad de carga general.

$\text{L}^\ominus$  está presente o ausente según sea necesario para mantener el equilibrio de carga adecuado. Cuando está presente,  $\text{L}^\ominus$  representa un contraión farmacéuticamente aceptable. La mayoría de los aniones obtenidos a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos son adecuados. Los ejemplos representativos de tales contraiones son los siguientes: acetato, adipato, aminosalicilato, anhidrometilenocitrato, ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bromuro, citrato, alcanforato, alcanforsulfonato, cloruro, trifluoroacetato, estolato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, metanosulfonato, pantotenato, pectinato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato y tosilato. Otras especies aniónicas adecuadas serán evidentes para los químicos con una habilidad habitual.

De forma análoga, cuando  $\text{L}^\ominus$  representa una especie con más de una carga negativa, tal como malonato, tartrato o tetraacetato de etilendiamina (EDTA), un número adecuado de moléculas de compuesto puede encontrarse asociado con el mismo para mantener el equilibrio de carga general y la neutralidad.

A menos que se indique otra cosa, como se emplea en el presente documento, cuando un resto (por ejemplo, cicloalquilo, hidrocarbilo, arilo, alquilo, heteroarilo, heterocíclico, urea, etc.) se describe como "opcionalmente sustituido" se pretende que el grupo tenga opcionalmente de uno a cuatro, preferiblemente de uno a tres, más preferiblemente uno o dos, sustituyentes distintos de hidrógeno. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, grupos halo, hidroxilo, oxo (por ejemplo, un  $-\text{CH}-$  anular sustituido con oxo es  $-\text{C}(\text{O})-$ ), nitro, halohidrocarbilo, hidrocarbilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, amino, acilamino, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, aminoalquilo, acilo, carboxi, hidroxialquilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alcanosulfonamido, arenosulfonamido, aralquilsulfonamido, alquilcarbonilo, aciloxi, ciano y ureido. Son sustituyentes preferidos, que ellos mismos no están adicionalmente sustituidos (a menos que se indique expresamente lo contrario):

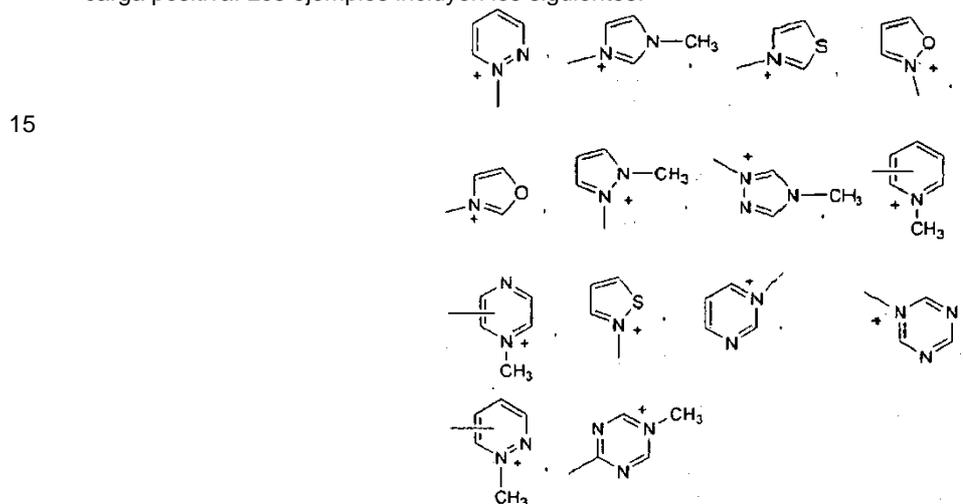
- (a) halo, ciano, oxo, carboxi, formilo, nitro, amino, amidino, guanidino, y
- (b) alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_8$  o alquenoilo o arilalquilo imino, carbamoilo, azido, carboxamido, mercapto, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_8$ ,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{Me}$ , alquenoilo  $\text{C}_1-\text{C}_8$ , alcoxi  $\text{C}_1-\text{C}_8$ , alcoxycarbonilo  $\text{C}_1-\text{C}_8$ , ariloxycarbonilo, acilo  $\text{C}_2-\text{C}_8$ , acilamino  $\text{C}_2-\text{C}_8$ , alquiltio  $\text{C}_1-\text{C}_8$ , arilalquiltio, ariltio, alquilsulfonilo  $\text{C}_1-\text{C}_8$ , arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo  $\text{C}_1-\text{C}_8$ , arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, *N*-alquilcarbamoilo  $\text{C}_0-\text{C}_6$ , *N,N*-dialquilcarbamoilo  $\text{C}_2-\text{C}_{15}$ , cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_7$ , aroilo, ariloxi, arilalquilo éter, arilo, arilo condensado a un cicloalquilo o heterociclo u otro arilo, heterociclo  $\text{C}_3-\text{C}_7$ , o cualquiera de estos anillos condensados o espirocondensados a un cicloalquilo, heterociclilo, o arilo, en el que cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido adicionalmente con o más restos enumerados en la tabla (a), anterior.

El término "halógeno" o "halo" como se emplea en el presente documento se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo. Son halógenos preferidos, cloro y flúor.

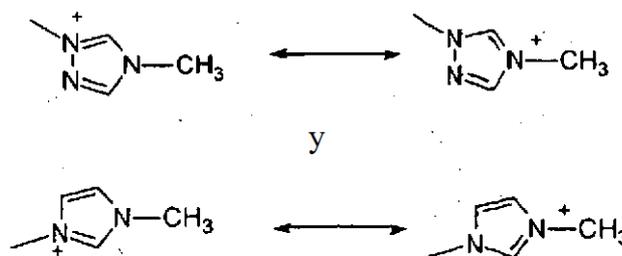
5 El término "acilamino" se refiere a un grupo de amida unido en el átomo de nitrógeno. El término "carbamoilo" se refiere a un grupo de amida unido en el átomo de carbono de carbonilo. El átomo de nitrógeno de un sustituyente acilamino o carbamoilo puede estar adicionalmente sustituido. El término "sulfonamido" se refiere a un sustituyente de sulfonamida unido mediante el átomo de azufre o de nitrógeno. Se pretende que el término "amino" incluya NH<sub>2</sub>, alquilamino, arilamino y grupos de amino cíclicos.

10 El término "ureído" como se emplea en el presente documento se refiere a un resto de urea sustituido o sin sustituir.

El término heteroarilio se refiere grupos heteroarilio que portan un átomo de nitrógeno cuaternario y por tanto una carga positiva. Los ejemplos incluyen los siguientes:



20 Cuando una carga se muestra en un átomo de nitrógeno particular en un anillo que contiene uno o más átomos adicionales de nitrógeno, se entiende que la carga puede residir en un átomo de nitrógeno diferente en el anillo en virtud de que suceda la resonancia de carga.



El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo (no aromático) en el que uno de los átomos de carbono en el anillo está reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre O, S o N y en el que hasta tres átomos adicionales de carbono pueden estar reemplazados por heteroátomos.

30 Los términos "nitrógeno cuaternario" y "carga positiva" se refieren a átomos de nitrógeno tetravalentes, cargados positivamente, incluyendo, por ejemplo, el nitrógeno cargado positivamente en un grupo tetraalquilamonio (por ejemplo, tetrametilamonio), heteroarilio, (por ejemplo, N-metil-piridinio), nitrógenos básicos que están protonados a pH fisiológico, y similares. Por tanto, los grupos catiónicos abarcan grupos que contienen nitrógeno cargados positivamente, así como nitrógenos básicos que están protonados a pH fisiológico.

35 El término "heteroátomo" significa O, S o N, seleccionados en una base independiente.

Alcoxi se refiere a alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-O-, estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

40 Cuando un grupo funcional se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en una forma modificada para impedir reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido. Los grupos protectores adecuados para los compuestos de la presente invención se reconocerán a partir de la presente solicitud, teniendo en cuenta el nivel de

habilidad en la técnica y con referencia a libros de texto convencionales, tales como Greene, T. W. et al. *Protective Groups in Organic Synthesis* Wiley. Nueva York (1991). A lo largo de la presente memoria están contenidos ejemplos de grupos protectores adecuados.

- 5 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula A serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina tripropilamina, trometamina y similares.
- 10
- 15
- 20 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, yódico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren particularmente ácidos acético, cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico. Son ejemplos de sales particulares trifluoroacetato, cloruro, metanosulfonato y similares.
- 25

La preparación de estas sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas se describe más completamente por Berg *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 1977:66:1-19.

30

También debe indicarse que los compuestos de la presente invención son potencialmente sales internas o zwitteriones, puesto que en condiciones fisiológicas, un esto ácido desprotonado en el compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico y esta carga electrónica puede entonces equilibrarse internamente frente a la carga catiónica de un resto básico protonado o alquilado, tal como un átomo de nitrógeno cuaternario.

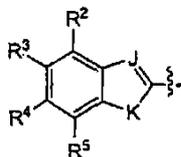
35

Una realización de esta invención se realiza cuando T es alquilo y todas las otras variables son como se han descrito originalmente. Otra realización se realiza cuando T es hidrógeno y todas las otras variables son como se han descrito originalmente. Otra realización de esta invención se realiza cuando W contiene uno o más restos cargados positivamente y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

40

Otra realización de esta invención se realiza cuando W no contiene restos cargados positivamente, M es un metal alcalino o sal de amonio y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

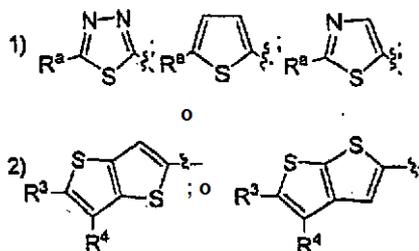
45 Otra realización de esta invención se realiza cuando W es



y todas las otras variables son como se han descrito originalmente. Una sub-realización de esta invención se realiza cuando J es CR<sup>1</sup> y K es S. Otra sub-realización más se realiza cuando J es N y K es S.

50

Otra realización más de esta invención se realiza cuando W se selecciona entre el grupo que consiste en:



En esta invención, al menos uno de  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^7$  es  $-X_m-Y_m-Z^*_m-Q^+$  y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

5 Otra realización de esta invención se realiza cuando  $R^3$  y  $R^4$  son  $-X_m-Y_m-Z^*_m-Q^+$  y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

10 Otra realización más de esta invención se realiza cuando uno de  $R^3$  y  $R^4$  es  $-X_m-Y_m-Z^*_m-Q^+$  y el otro es  $-X_m-Y_m-Z^*_m-R^8$  y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

Otra realización de esta invención se realiza cuando X es O y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

15 Otra realización de esta invención se realiza cuando Y es  $(CH_2)_nNR^1CO-$ ,  $-(CH_2)_nS-$  o  $(CH_2)_nN(R^x)_2$  y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

Otra realización de esta invención se realiza cuando X es O, Y es un enlace,  $Z^*$  es  $(CH_2)_n$  y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

20 Otra realización más de esta invención se realiza cuando X es  $(CH_2)_n$ , Y es S y todas las otras variables son como se han descrito originalmente. Una sub-realización de esta invención se realiza cuando Y es  $SO_2$ .

25 Otra realización de esta invención se realiza cuando X es  $(CH_2)_n$ , Y es  $NR^x$  y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

Otra realización de esta invención se realiza cuando X es  $(CH_2)_n$ , Y es  $N(R^x)_2$  y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

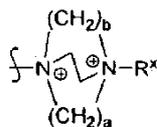
30 Otra realización de esta invención se realiza cuando X es CO, Y es  $NR^x$  y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

Otra realización de esta invención se realiza cuando X es  $NR^x$ , Y es CO y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

35 Una sub-realización de esta invención se realiza cuando  $R^3$  y/o  $R^4$  es  $-(CH_2)_nSCH_2Q^+-$  y todas las otras variables son como se han descrito originalmente. Otra sub-realización de esta invención se realiza cuando  $R^3$  y/o  $R^4$  es  $-(CH_2)_nN(R^x)_2$  y todas las otras variables son como se han descrito originalmente. Otra realización se realiza cuando uno de  $R^3$  y  $R^4$  es  $-(CH_2)_nSCH_2Q^+-$  y el otro es  $-(CH_2)_nN(R^x)_2$ .

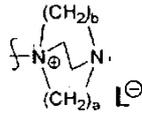
40 Otra realización de esta invención se realiza cuando  $R^6$  es arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo  $C_{5-10}$ , estando dicho arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos de halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $OR^1$ ,  $N(R^1)_2$ ,  $COOR^1$  y  $CON(R^1)_2$ .

45 Otra realización de esta invención se realiza cuando  $Q^+$  es



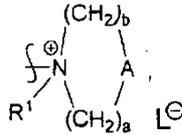
uno o más de  $L^\ominus$  están presentes si se necesita y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

50 Otra realización más de esta invención se realiza cuando  $Q^+$  es



está presente si se necesita y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

5 Otra realización más de esta invención se realiza cuando Q+ es



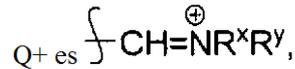
está presente si se necesita y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

10 Otra realización más de esta invención se realiza cuando



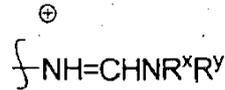
está presente si se necesita y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

15 Otra realización más de esta invención se realiza cuando



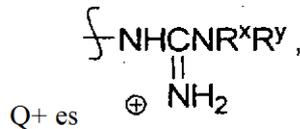
20 L<sup>⊖</sup> está presente si se necesita y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

Otra realización más de esta invención se realiza cuando Q+ es



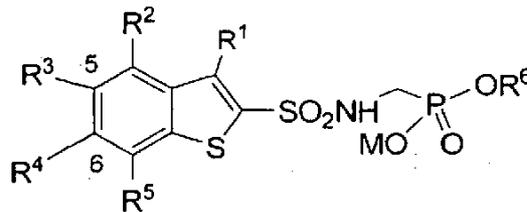
25 L<sup>⊖</sup> está presente si se necesita y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

Otra realización más de esta invención se realiza cuando



30 L<sup>⊖</sup> está presente si se necesita y todas las otras variables son como se han descrito originalmente.

Una realización preferida de esta invención es un compuesto de fórmula II:



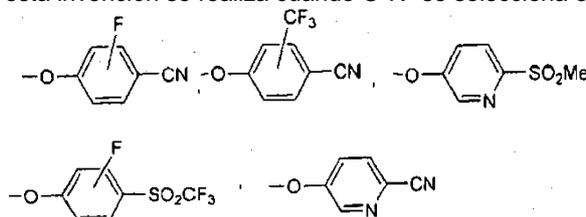
Fórmula II

35

o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  son como se han descrito previamente. Una sub-realización de esta invención se realiza cuando  $R^3$  y  $R^4$  son ambos  $-X_m-Y_m-Z^*-R^8$  o  $-X_m-Y_m-Z^*-Q^+$ .

Otra realización preferida de esta invención se realiza cuando  $O-R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en,



Con respecto al resto o restos cargados positivamente que están contenidos en los compuestos de fórmula I o II, se prefiere que están presentes de 1 a 3 cargas positivas, y de la formas más preferida, que estén presentes dos cargas positivas, equilibradas mediante el anión fosfonato y el número adecuadas de contraiones cargados negativamente,  $L^\ominus$  proporciona neutralidad general. Una sub-realización de esta invención se realiza cuando las cargas positivas están situadas en  $R^3$ ,  $R^4$  y/o  $R^7$ .

Los compuestos de esta invención se pueden combinar con antibióticos beta-lactámicos, tales como imipenem, Primaxin<sup>®</sup>, amoxicilina, ticarcilina, ampicilina, cefoperazona, piperacilina y ceftazidima. Por lo tanto, otro aspecto de esta invención se materializa cuando el compuesto de esta invención se administra conjuntamente con un antibiótico beta-lactámico.

Son ejemplos de compuestos de esta invención:

{{{[5-(2-piridinium-1-iletoksi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{[5-[4-(3-piridinium-1-ilpropoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]sulfonil}amino]metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{[5-(2-piridinium-1-iletoksi)-6-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{[6-(2-piridinium-1-iletoksi)-5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{[5-[4-(2-piridinium-1-iletoksi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]sulfonil}amino]metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 {{{[5,6-bis(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{[5,6-bis(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 {{{[5,6-bis(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 3-fluoro-4-[[trifluorometil]sulfonil]fenilo;  
 {{{[5,6-bis(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)-metil]-fosfonato trifluoroacetato de 6-cianopiridin-2-ilo;  
 {{{[5,6-bis(3-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)-metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{[5,6-bis(4-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)-metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{[5,6-bis(3-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}-amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 {{{[5,6-bis(2-amonioetoxi)-4,7-dicloro-1-benzotien-2-il]sulfonil}-amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{[5,6-bis(2-amonioetoxi)-4,7-dicloro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 {{{[5,6-bis(2-amonioetoxi)-4,7-dicloro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 3-fluoro-4-[[trifluorometil]sulfonil]fenilo;  
 {{{[5,6-bis(2-amonioetoxi)-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}-amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{[5,6-bis(2-amonioetoxi)-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 {{{[5,6-bis(3-amonioetoxi)-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 {{{[5,6-bis(3-amonioetoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{[5,6-bis(3-amonioetoxi)-4,7-difluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{[5-[3,4-bis(3-amonioetoxi)fenil]tiofen-2-il]sulfonil}-amino]metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;

- {{{[5-[3,4-bis(3-amoniopropoxi)-2-metilfenil]tiofen-2-il]sulfonil}amino]metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-etano-3-fluorofenilo;  
 {{{[5-[4,5-bis(3-amoniopropoxi)-2-metilfenil]tiofen-2-il]-sulfonil}amino]metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 5 [{{[5,6-bis(2-amonioetoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}-amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 hidrógeno [{{[5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-etil-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 hidrógeno [{{[6-(4-amoniobutoxi)-5-(3-amoniopropoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 10 hidrógeno [{{[5-(4-amoniobutoxi)-6-(3-amoniopropoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [{{[5,6-bis(2-amonioetoxi)-3-metil-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [{{[5,6-bis(2-amonioetoxi)-3-etil-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 15 [{{[5,6-bis(3-amoniopropoxi)-4,7-difluoro-3-etil-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 hidrógeno [{{[5,6-bis(3-{{amino(iminio)metil}amino)propoxi]-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 20 [{{[5,6-bis(3-{{amino(iminio)metil}amino)propoxi]-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [{{[5,6-bis(3-{{amino(iminio)metil}amino)propoxi]-4,7-dicloro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [{{[5,6-bis(3-{{amino(iminio)metil}amino)propoxi]-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 25 [{{[5,6-bis(3-{{amino(iminio)metil}amino)propoxi]-4,7-fluoro-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [{{[5,6-bis(2-amonioetoxi)-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil}-amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 30 hidrógeno [{{[5,6-bis(3-aminopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 hidrógeno ({{[5,6-bis(3-{{(iminometil)amino}propoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 hidrógeno [{{[5,6-bis(3-{{amino(imino)metil}amino)propoxi]-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 35 hidrógeno [{{[5,6-bis(3-aminopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo;  
 hidrógeno ({{[5,6-bis(3-{{(iminometil)amino}propoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo;  
 40 hidrógeno [{{[5,6-bis(3-{{amino(imino)metil}amino)propoxi]-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo;  
 [{{[5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato cloruro de 6-cianopiridin-3-ilo;  
 hidrógeno [{{[5,6-bis(3-aminopropoxi)-4-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo;  
 45 hidrógeno [{{[5,6-bis(3-aminopropoxi)-7-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo;  
 hidrógeno [{{[5,6-bis(3-aminopropoxi)-4,7-difluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo;  
 hidrógeno [{{[5,6-bis(3-aminopropoxi)-4-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 50 hidrógeno [{{[5,6-bis(3-aminopropoxi)-7-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 hidrógeno [{{[5,6-bis(3-aminopropoxi)-4,7-difluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 55 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos son:

- [{{[5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato cloruro de 6-cianopiridin-3-ilo;  
 [{{[5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 6-cianopiridin-3-ilo; y  
 60 [{{[5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo.

Son otros ejemplos más:

- 65 [{{[5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato cloruro de 6-cianopiridin-3-ilo; y.

[[[5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 6-cianopiridin-3-ilo.

También se describen en el presente documento los siguientes compuestos:

- 5 [[5-(2-piridiniumetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [[[6-(2-piridiniumetoxi)-4,5,7-trifluoro-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [[[6-(2-piridiniumetoxi)-4-fluoro-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [[[6-(4-piridiniumbutoxi)-4-fluoro-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 10 [[4-cloro-3-metil-5-(2-piridinium-1-iletoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [[[7-cloro-3-metil-5-(2-piridinium-1-iletoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{5-[4-(2-piridinium-1-iletoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [[[5-(2-piridinium-1-iletoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 [[[5-(2-piridinium-1-iletoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 15 [[[6-(4-piridinium-1-ibutoxi)-1-benzotien-2-y1]-sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 [[[6-(5-piridinium-1-iletoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 [[[6-(2-piridinium-1-iletoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]-amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 [[[6-(6-piridinium-1-ilhexoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 20 [[4-cloro-3-metil-5-(2-piridinium-1-iletoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 [[[4,5,7-trifluoro-6-(2-piridinium-1-iletoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 [[[7-cloro-3-metil-5-(2-piridinium-1-iletoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 25 [[[5-(Morfolin-4-il-metil)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenil amonio;  
 {{{(4,7-dicloro-5-[[3-(piridinium-1-ilpropil)tio]metil]-1-benzotien-2-il)sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{(4,7-dicloro-5-[[3-(piridinium-1-ilpropil)tio]metil]-1-benzotien-2-il)sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 30 {{{5-(aminometil)-tieno[3,2-b]tien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{5-[[3-(aminopropil)tio]metil]tieno[3,2-b]tien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{5-(aminometil)tieno[2,3-b]tien-2-il]sulfonil]-amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenil amonio;  
 [[[5-(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]-fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [[[5-(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 35 {{{5-(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo;  
 {{{5-(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 6-metilsulfonilpiridin-3-ilo;  
 5-(2-amonioetoxi)-4-cloro-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{5-(2-amonioetoxi)-7-cloro-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{5-(2-amonioetoxi)-7-cloro-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 40 {{{5-(amonioetoxi)-7-cloro-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 3-fluoro-4-(trifluorometil)sulfonil]fenilo;  
 {{{5-(2-amonioetoxi)-4-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{5-(2-amonioetoxi)-4-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 45 {{{5-(amonioetoxi)-7-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]-amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{5-(amonioetoxi)-7-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo;  
 {{{5-(amonioetoxi)-7-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 3-fluoro-4-(trifluorometil)sulfonil]fenilo;  
 50 {{{5-(2-amonioetoxi)-4-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)sulfonil]fenilo;  
 {{{5-(2-amonioetoxi)-7-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 5-(2-amonioetoxi)-7-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 [[[6-(2-amonioetoxi)-4,5,7-trifluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil]-amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 55 {{{5-[4-(2-amonioetoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]sulfonil]-amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{6-(2-amonioetoxi)-5-(2-[[2,3-bis(benciloxi)benzoílo]aminol-etoxi-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{5-(2-amonioetoxi)-6-(2-[[2,3-bis(benciloxi)benzoílo]amino)-etoxi]-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 60 {{{6-(2-amonioetoxi)-5-(2-[[3,4-bis(benciloxi)benzoílo]-amino)etoxi]-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 {{{5-(2-amonioetoxi)-6-(2-[[3,4-bis(benciloxi)benzoílo]-amino)etoxi]-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 65 {{{6-(2-amonioetoxi)-5-(2-[[2,3-dihidroxibenzoílo]amino)etoxi]-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;

- {{{5-(2-amonioetoxi)-6-{2-[(2,3-dihidroxibenzoílo)amino]etoxi}-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{6-(2-amonioetoxi)-5-{2-[(3,4-dihidroxibenzoílo)-amino]etoxi}-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 5 {{{5-(2-amonioetoxi)-6-{2-[(3,4-dihidroxibenzoílo)amino]etoxi}-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 {{{5-[2-dimetilamonio-etoxi]-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{5-[2-[(iminiometil)amino]etoxi]-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 10 [{{{5-(2-[(dimetiliminio)-metil]amino)etoxi}-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]-fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{5-(2-(4-aza-1-azomabicyclo[2,2,2]oct-1-il)etoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 15 {{{6-(2-(4-aza-1-azoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il)etoxi)-4,5,7-trifluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [{{{5-(2-(4-metil-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il)etoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]-fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 {{{5-(2-[4-(3-azidopropil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il]etoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato yoduro trifluorometanosulfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 20 {{{6-(2-[4-(3-azidopropil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il]etoxi)-4-fluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato yoduro trifluorometanosulfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{6-(2-[4-(3-azidopropil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il]etoxi)-4,5,7-trifluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato yoduro trifluorometanosulfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 hidrógeno [{{{5-(2-[bis(2-cianoetil)amino]etoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 25 [{{{5-(2-[4-(3-(1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il)propil]-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il)etoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato bis-trifluoroacetato bis-triflato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{6-(2-[4-(3-[(2,3-dihidroxibenzoílo)amino]propil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il]etoxi)-4,5,7-trifluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 30 hidrógeno [{{{5-(2-[bis(3-amoniopropoxi)amino]etoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato bis-trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 hidrógeno ({{{5-(3-[bis(3-aminopropil)amino]propoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato bis-trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 hidrógeno ({{{5-(3-[4-(aminobutil)-(3-aminopropil)amino]propoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato bis-trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 35 hidrógeno ({{{5-(3-[bis(3-aminopropil)amino]propoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato bis-trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 hidrógeno [{{{5-(3-[bis(3-[(4-metoxibencil)oxi]carbonil)amino]propil)-amino}propoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 40 hidrógeno [{{{5-(3-[4-(4-[(4-metoxibencil)oxi]carbonil)amino]butil)[3-(4-[(4-metoxibencil)oxi]carbonil)amino]propil]amino}propoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)-metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 hidrógeno [{{{5-(3-[bis(3-[(4-metoxibencil)oxi]carbonil)amino]propil)-amino}propoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 45 hidrógeno [{{{5-(3-[4-(4-[(4-metoxibencil)oxi]carbonil)amino]butil)[3-(4-[(4-metoxibencil)oxi]carbonil)amino]propil]amino}propoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 hidrógeno ({{{5-(3-[4-aminobutil)-(3-aminopropil)amino]propoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato bis-trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 50 {{{5-(2-[4-(3-aminopropil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il]-etoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato trifluoroacetato trifluorometanosulfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{6-(2-[4-(3-amoniopropil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il]-etoxi)-4-fluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato bis-trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{6-(2-[4-(3-amoniopropil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il]-etoxi)-4,5,7-trifluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato bis-trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 55 4-[[4-{{2-[[{(4-ciano-3-fluorofenoxi)(hidroxil)-fosforil]metil}amino]sulfonil]-1-benzotien-6-il)-oxi]butil]tio]-1-metilpiridinio;  
 {{{5-[[3-(piridinium-1-ilpropil)tio]metil]-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 {{{5-[[3-(piridinium-1-ilpropil)tio]metil]-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 60 {{{5-[[3-(Piridinium-1-ilpropil)sulfonil]metil]-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 bis(trifluoroacetato) de N'2',N'2'-bis(2-aminoetil)-N-2-[[{(4-ciano-3-fluorofenoxi)(hidroxil)fosforil]metil}amino]sulfonil]-1-benzotien-5-il] glicinamida;  
 65 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(2-(N-((4-ciano-3-fluorofenoxi)(hidroxil)fosforil)metil)sulfamoílo) benzo[b]tiofen-5-ilamino)-N,N,N-trimetil-2-oxoetanaminio;

- N'2',N'2'-bis{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etil}-*N*-2-[[[(4-ciano-3-fluorofenoxi)-(hidroxi)fosforil]metil]amino)sulfonil]-1-benzotien-5-il]glicinamida;  
hidrógeno [[{5-(2-{bis[3-((4-metoxibencil)oxi)carbonil]amino)-propil]amino)etoxi}-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
5 hidrógeno [5-(2-[[8-hidroxiquinolin-5-il]metil](metil)amino)-acetamido)-benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamido]metil fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
hidrógeno [5-((*S*)-2,6-diaminohexanamido)benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamido]metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
hidrógeno-{5-[(*S*)-2-amino-3-(1*H*-imidazol-4-il)propanamido]-benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamido}metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
10 hidrógeno [[{5-(2-{bis[3-((4-metoxibencil)oxi)-carbonil]amino)-propil]amino)etoxi}-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]-fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
(5-((trietilamonio)metil)tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
(5-((3-(piridinium-1-il)propiltio)metil)benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
(5-((3-(piridinium-1-il)propilsulfonil)metil)benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
15 aminoxi((7-ciano-6-(dimetilamino)benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamido)metil)fosfinato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
hidrógeno (5-(2-(bis(2-(3,4-dimetoxibenzamido)etil)-amino)acetamido)-benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
hidrógeno (5-(2-(bis(2-(3,4-dihidroxibenzamido)etil)-amino)acetamido)-benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
20 compuesto de ácido 2,2,2-trifluoroacético con hidrógeno (5-(3,4-bis(3-aminopropoxi)benzamido)benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
compuesto de ácido 2,2,2-trifluoroacético con hidrógeno (5-(3,4,5-tris(3-aminopropoxi)benzamido)-benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
compuesto de ácido 2,2,2-trifluoroacético con hidrógeno (5-(3,5-bis(3-aminopropoxi)benzamido)benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
25 {{{5-{3-[4-(3-amonopropil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il]propoxi}-3-methyl-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil}fosfonato dicloruro de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
{{{5-{3-[4-(3-{{(Z)-iminometil]amino}propil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il]propoxi}-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil}fosfonato cloruro de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
30 {{{5-{3-[4-(3-{{(Z)-amino(imino)metil]amino}propil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il]propoxi}-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil}-fosfonato cloruro de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
{{{5-{3-[4-(3-amonopropil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il]propoxi}-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil}fosfonato dicloruro de 6-cianopiridin-3-ilo;  
{{{5-{3-[4-(3-{{(Z)-iminometil]amino}propil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il]propoxi}-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil}fosfonato cloruro de 6-cianopiridin-3-ilo;  
35 {{{5-{3-[4-(3-{{(Z)-amino(imino)metil]amino}propil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il]propoxi}-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil}fosfonato cloruro de 6-cianopiridin-3-ilo;

Otros compuestos descritos son

- 40 hidrógeno (5-(3,4-bis(3-aminopropoxi)benzamido)benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
hidrógeno (5-(3,4,5-tris(3-aminopropoxi)benzamido)-benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
45 hidrógeno (5-(3,5-bis(3-aminopropoxi)benzamido)benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo;

En ciertas realizaciones preferidas, el inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa es una sal del compuesto de Fórmula I o II, formándose la sal preferiblemente por tratamiento del compuesto de Fórmula I o II con una base para eliminar el átomo de hidrógeno fosfonato. Ejemplos de bases no limitativos que se pueden usar para desprotonar el compuesto de Fórmula (I) o (II) incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, y carbonato de potasio. Preferiblemente, el contraión introducido de ese modo es un contraión farmacéuticamente aceptable, incluyendo, sin limitación sodio, magnesio, calcio o amonio. Otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa de la invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las características del vehículo dependerán de la vía de administración. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que no interfiera con la eficacia de la actividad biológica del principio activo(s). El término "fisiológicamente aceptable" se refiere a un material no tóxico que es compatible con un sistema biológico tal como una célula, cultivo celular, tejido u organismo. Así, las composiciones y métodos de acuerdo con la invención pueden contener, además del inhibidor, diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizantes, solubilizantes y otros materiales bien conocidos en la técnica. La composición farmacéutica de la invención también puede contener otros factores y/o agentes activos que mejoran la inhibición de las  $\beta$ -lactamasas y/o DD-peptidasas.

Los compuestos de la invención se pueden formular mediante cualquier método bien conocido en la técnica y pueden prepararse para administración por cualquier vía, incluyendo, sin limitación, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal o intrarrectal. En ciertas realizaciones particularmente preferidas, los

compuestos de la invención se administran por vía intravenosa en un entorno hospitalario. En ciertas otras formas de realización, la administración puede ser preferiblemente por vía oral.

La invención también proporciona métodos para inhibir el crecimiento bacteriano, comprendiendo tales métodos administrar a un cultivo de células bacterianas, o a un cultivo de células, tejido u organismo infectado con bacterias, un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa de Fórmula (I) o Fórmula (II) como se define para el primer aspecto de la invención. También se proporciona el uso de un compuesto como se describe en la presente memoria en combinación con un antibiótico  $\beta$ -lactámico en la fabricación de un medicamento para tratar infecciones bacterianas o inhibir la  $\beta$ -lactamasa.

Preferiblemente, las bacterias a ser inhibidas mediante la administración de un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa de la invención son bacterias que son resistentes a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Más preferiblemente, las bacterias a inhibir son cepas positivas para  $\beta$ -lactamasa que son altamente resistentes a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Los términos "ligeramente resistente" y "altamente resistente" son bien entendidos por los expertos normales en la técnica (véase, por ejemplo, Payne et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 38:767-772 (1994); Hanaki et al, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 30:11.20-11.26 (1995)). Preferiblemente, las cepas bacterianas "altamente resistentes" son aquellas contra las que la ICM de metilicina es  $> 100 \mu\text{g/ml}$ . Preferiblemente, las cepas bacterianas "ligeramente resistentes" son aquellas contra las que la ICM de metilicina es  $> 25 \mu\text{g/ml}$ .

Los métodos y uso de acuerdo con este aspecto son útiles para inhibir el crecimiento bacteriano en una variedad de contextos. En ciertas realizaciones preferidas, el compuesto de la invención se administra a un cultivo celular experimental in vitro para prevenir el crecimiento de bacterias resistentes a  $\beta$ -lactámicos. En ciertas otras realizaciones preferidas, el compuesto de la invención se administra a un animal, incluyendo un ser humano, para prevenir el crecimiento de bacterias resistentes a antibióticos  $\beta$ -lactámicos in vivo. El uso de acuerdo con esta realización de la invención comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa de acuerdo con la invención durante un período de tiempo terapéuticamente eficaz a un animal, incluyendo un ser humano. Preferiblemente, el inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa se administra en forma de una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención.

Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" y "período de tiempo terapéuticamente eficaz" se utilizan para denotar los tratamientos conocidos a dosis y durante períodos de tiempo eficaces para mostrar un beneficio significativo del paciente, es decir, la curación de afecciones asociadas con infección bacteriana y/o resistencia bacteriana a los medicamentos. Preferiblemente, dicha administración debería ser parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal o intrarrectal. Cuando se administra sistémicamente, la composición terapéutica se administra preferiblemente a una dosis suficiente para alcanzar un nivel en sangre de inhibidor de al menos aproximadamente 100 microgramos/ml, más preferiblemente de aproximadamente 1 miligramo/ml y aún más preferiblemente de aproximadamente 10 miligramos/ml. Para la administración localizada, pueden ser eficaces concentraciones mucho más bajas y se pueden tolerar concentraciones mucho más altas.

En el uso de acuerdo con este aspecto de la invención, un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa de acuerdo con la invención se coadministra con un antibiótico. Preferiblemente, tal co-administración produce un efecto sinérgico. Tal como se emplea aquí, los términos "sinergia" y "efecto sinérgico" indican que el efecto producido cuando se administran simultáneamente dos o más fármacos es mayor que el pronosticado basado en el efecto producido cuando los compuestos se administran individualmente. Aunque sin pretender vincularse a ninguna teoría, los presentes inventores creen que los inhibidores de la  $\beta$ -lactamasa de acuerdo con la invención actúan evitando la degradación de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, mejorando así su eficacia y produciendo un efecto sinérgico. En la invención, por lo tanto, el antibiótico coadministrado es un antibiótico  $\beta$ -lactámico. Para los propósitos de esta invención, el término "co-administrado" se utiliza para denotar la administración simultánea o secuencial.

Sinergia se puede expresar como una proporción entre la concentración inhibitoria mínima (MIC) de un antibiótico ensayado en ausencia de un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa y la MIC del mismo antibiótico ensayado en presencia del inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa. Una relación de uno (1) indica que el inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa no tiene ningún efecto sobre la potencia antibiótica. Una relación mayor que uno (1) indica que el inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa produce un efecto sinérgico cuando se coadministra con el agente antibiótico. Preferiblemente, el inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa produce una relación de sinergia de al menos aproximadamente 2, más preferiblemente aproximadamente 4 y aún más preferiblemente de aproximadamente 8. Más preferiblemente, el inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa produce una relación de sinergia de al menos aproximadamente 16. Alternativamente, el efecto de sinergia se puede expresar como un factor, de nuevo, utilizando una concentración del BLI para disminuir la MIC del antibiótico. Por lo tanto, si la MIC del antibiótico es  $20 \mu\text{g/ml}$  y una concentración de  $1,56 \mu\text{M}$  de BLI disminuye la MIC hasta  $5 \mu\text{g/ml}$ , el efecto de sinergia es de cuatro veces o "sinergia 4X".

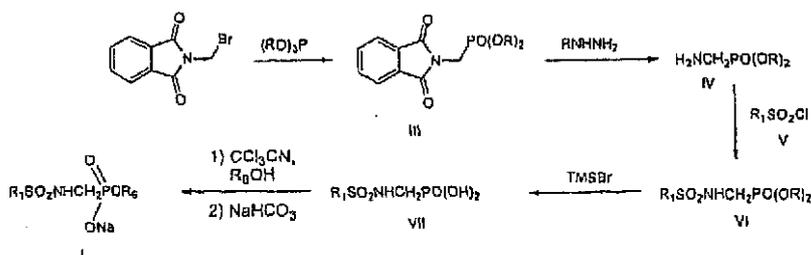
En ciertas otras realizaciones preferidas, el inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa de acuerdo con la invención puede tener actividad antibiótica por sí mismo y por lo tanto potencialmente se puede administrar solo o se puede coadministrar con un antibiótico  $\beta$ -lactámico o cualquier otro tipo de antibiótico.

El término "antibiótico" se usa en la presente memoria para describir un compuesto o composición que disminuye la viabilidad de un microorganismo, o que inhibe el crecimiento o proliferación de un microorganismo. Inhibe el crecimiento o proliferación" significa aumentar el tiempo de generación en al menos 2 veces, preferiblemente al menos 10 veces, más preferiblemente al menos 100 veces, y lo más preferentemente indefinidamente, como en la muerte celular total. Tal como se utiliza en esta descripción, se pretende que un antibiótico incluya además un agente antimicrobiano, bacteriostático o agente bactericida. Ejemplos no limitativos de antibióticos útiles de acuerdo con este aspecto de la invención incluyen penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, aminoglucósidos, sulfonamidas, macrólidos, tetraciclinas, lincosides, quinolonas, cloranfenicol, vancomicina, metronidazol, rifampicina, isoniazida, espectinomicina, trimetoprim, sulfametoxazol y otros. El término "antibiótico β-lactámico" se usa para designar compuestos con propiedades antibióticas que contienen una funcionalidad de β-lactama. Ejemplos no limitantes de antibióticos β-lactámicos útiles de acuerdo con este aspecto de la invención incluyen penicilinas, cefalosporinas, penems, carbapenems y monobactamas.

Generalmente, los compuestos de la invención pueden sintetizarse de forma rutinaria usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica (véase el documento US 6.472.406) junto con las enseñanzas de la presente memoria.

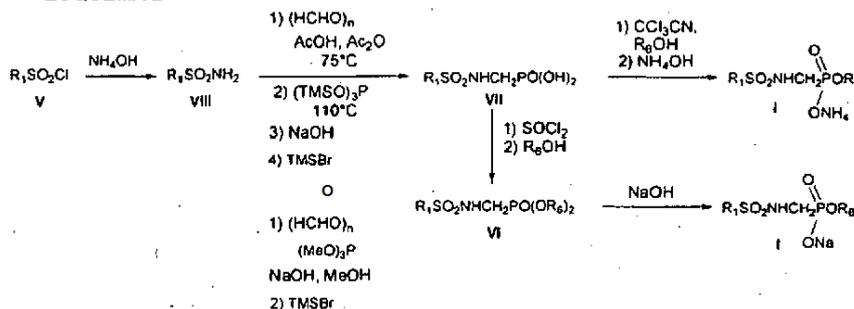
Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren adicionalmente determinadas realizaciones preferidas de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención. En los Esquemas 1 a 4, los términos abreviados se definen como: Boc = CO<sub>2</sub>t-Bu, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, PMB = para-metoxibencilo, TEA = trietilamina, DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo, TFA = ácido trifluoroacético, TMSBr = bromotrimetilsilano, R = metilo o etilo, R<sub>1</sub> se define, HETAR = heteroaromático/aromático, L = enlazador, n = 1-3, X = grupo saliente, Nuc = nucleófilo (todos según se define).

ESQUEMA 1



Generalmente, los compuestos de la invención pueden sintetizarse de forma rutinaria usando técnicas conocidas para los expertos en la materia junto con las enseñanzas en el presente documento. Los compuestos de Fórmula (I) y (II) pueden prepararse en determinadas realizaciones preferidas de acuerdo con la ruta sintética general representada en el Esquema 1. Por lo tanto, una reacción de Arbuzov de bromometilftalimida con un fosfito, tal como trietilfosfito se realiza preferentemente a temperatura elevada, por ejemplo, 145 °C, en un disolvente, tal como xilenos para proporcionar el ftalimidometilfosfonato III. El tratamiento de III con una hidrazina, tal como metilhidrazina en un disolvente alcohólico, tal como metanol efectúa la escisión de ftalimida para proporcionar el aminometilfosfonato IV. El tratamiento de IV con un cloruro de sulfonilo de la fórmula general V en un disolvente orgánico, tal como cloruro de metileno y en presencia de una base, tal como trietilamina, proporciona el N-sulfonilaminometilfosfonato VI. El tratamiento de VI con un haluro de sililo, tal como bromuro de trimetilsililo a temperatura ambiente en un disolvente, tal como cloruro de metileno efectúa la escisión del éster de fosfonato para proporcionar el ácido fosfónico VII. La activación *in situ* de VII con tricloroacetronitrilo en piridina, seguido de tratamiento a 100 °C con un aril o heteroaril alcohol, tal como fenol o fenol sustituido, proporciona un aril o heteroaril fosfonato. El tratamiento con una base acuosa, tal como bicarbonato sódico proporciona después la sal del sodio I, M = Na<sup>+</sup>, que corresponde al compuesto de Fórmula (I) o (II).

ESQUEMA 2





En otras determinadas realizaciones preferidas, se sintetizan metilfosfonatos de sulfonamida de Fórmula I o II por procedimientos químicos más específicos o menos generales que se ilustran en la sección experimental.

#### EJEMPLO PREPARATIVO 1

5

#### PREPARACIÓN DE 1-[(2,2-DIETOXIETIL)TIO]-4-METILBENCENO

A una solución agitada de 4-metilbencenotiol (25 g, 0,201 mol, 1 equiv.) en acetona (250 ml) a temperatura ambiente se añadió bromoacetaldehído dietil acetal (31,8 ml, 0,211 mol, 1,05 equiv.), seguido de carbonato potásico (30,6 g, 0,221 mol, 1,10 equiv.). Después de 48 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar 1-[(2,2-dietoxietil)tiol]-4-metilbenceno en bruto, en forma de un aceite, que se usó sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,62 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,70-3,50 (m, 4H), 3,10 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 6H); EM m/z 279 (M + K).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 2

20

#### PREPARACIÓN DE ÁCIDO 2,5-DICLORO-4-METILBENCENOSULFÓNICO

Se añadió gota a gota oleum (15 %, 28 g) a 2,5-diclorotolueno (20,0 g, 124,0 mmol) mientras se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora hasta que se solidificó. Se añadió lentamente una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se continuó agitando durante 30 min. El precipitado se retiró por filtración y se enjuagó con salmuera. El sólido se suspendió en acetato de etilo, se agitó durante 20 min, se retiró por filtración y se secó al vacío para proporcionar ácido 2,5-dicloro-4-metilbencenosulfónico en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 7,77 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 2,30 (s, 3H); EM m/z 239 (M - 1) [isótopo principal].

#### EJEMPLO PREPARATIVO 3

30

#### PREPARACIÓN DE CLORURO DE 2,5-DICLORO-4-METILBENCENO-1-SULFONILO

A una solución agitada de ácido 2,5-dicloro-4-metilbencenosulfónico (90,0 g, 0,37 mol), preparado en el Ejemplo anterior, en cloruro de tionilo (500 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió DMF (0,4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo, agitando durante 4 horas, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, después se concentró para proporcionar 2,5-dicloro-4-metilbenceno-1-sulfonilo cloruro en forma de un aceite de color pardo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 7,78 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 4

#### PREPARACIÓN DE 2,5-DICLORO-4-METILBENCENOTIOL

Una solución de cloruro de 2,5-dicloro-4-metilbenceno-1-sulfonilo (1,0 g, 3,9 mmol, 1 equiv.), preparado en el Ejemplo anterior, en éter dietílico anhidro (10 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada y a reflujo de hidruro de litio y aluminio (0,80 g, 21 mmol, 5,5 equiv.) en éter dietílico anhidro (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 24 horas, se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de acetato de etilo (20 ml) seguido de la adición gota a gota de metanol (5 ml) y agua (40 ml). La mezcla se acidificó (pH 2) con ácido clorhídrico (3 N). Se añadió una más cantidad de acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min, después se filtró a través de celite y se enjuagó con acetato de etilo. La mezcla bifásica se transfirió a un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, después los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se secaron a alto vacío para proporcionar el compuesto del título, 2,5-dicloro-4-metilbencenotiol, en forma de un sólido de color beige.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 7,62 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,94 (s a, 1H), 2,24 (s, 3H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 5

#### PREPARACIÓN DE DIMETILTIOCARBAMATO DE O-(2-CLORO-4-METOXIFENILO)

A una solución del 2-cloro-4-metoxifenol (25,4 g, 160,2 mmol), en THF anhidro (254 ml) se le añadió DBU (24,8 ml, 176,1 mmol) y cloruro de *N,N*-dimetiltiocarbamoilo (20,8 g, 168,2 mmol). La mezcla se agitó inicialmente a 0 °C y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 2 N frío, agua, una solución ac. al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica separada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 230-400) con EtOAc al 20 %-hexanos como eluyente para dar dimetiltiocarbamato de *O*-(2-cloro-4-metoxifenilo).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 9,0 Hz, 2,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

5 dimetiltiocarbamato de O-(2-fluoro-4-metoxifenilo)  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6,99 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,69 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,34 (s, 3H).

#### 10 EJEMPLO PREPARATIVO 6

##### PREPARACIÓN DE DIMETILTIOCARBAMATO DE S-(2-CLORO-4-METOXIFENILO)

15 Una solución de dimetiltiocarbamato de O-(2-cloro-4-metoxifenilo) (36,1 g, 147,3 mmol), en 350 ml de difenil éter anhidro se agitó a la temperatura de reflujo (259 °C) durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar un aceite viscoso. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 230-400) con EtOAc al 20 %-hexanos como eluyente para dar dimetiltiocarbamato de S-(2-cloro-4-metoxifenilo).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,6 Hz, 2,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,10 (s a, 3H), 3,08 (s a, 3H).

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

25 S-(2-fluoro-4-metoxifenil)dimetiltiocarbamato  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,99 (s a, 3H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 7

##### 30 PREPARACIÓN DE 2-CLORO-4-METOXITIOFENOL

A una solución de dimetiltiocarbamato de S-(2-cloro-4-metoxifenilo) (22,8 g, 92,7 mmol) en 520 ml de metanol, en una purga continua de nitrógeno mediante un tubo de entrada, se le añadió NaOH (12,9 g, 324,5 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó cuidadosamente a pH 3 con HCl 6 N. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. La fase orgánica separada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó y se secó al vacío para dar 2-cloro-4-metoxitiofenol.

35 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,6 Hz, 2,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

40 Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

2-fluoro-4-metoxitiofenol  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,21 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,67-6,62 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,35 (s, 1H).

#### 45 EJEMPLO PREPARATIVO 8

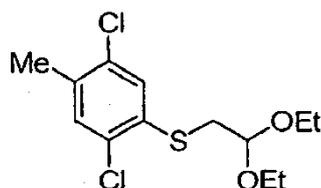
##### PREPARACIÓN DE 2-CLORO-1-[(2,2-DIETOXI)TIO]-4-METOXIBENCENO

50 A una solución agitada de 2-cloro-4-metoxitiofenol (17,4 g, 92,7 mmol), preparado en el Ejemplo anterior, disuelto en 300 ml de acetona anhidra se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,1 g, 109,5 mmol) y bromoacetaldehído dietil acetal (15,7 ml, 104,6 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró y el filtrado resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 230-400) usando EtOAc al 20 %-hexanos como eluyente para dar 2-cloro-1-[(2,2-dietoxietil)tio]-4-metoxibenceno, en forma de un aceite de color amarillo.

55 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,7 Hz, 2,8 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,07 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 9

##### 60 PREPARACIÓN DE 1,4-DICLORO-2-[(2,2-DIETOXI)TIO]-5-METILBENCENO



A una solución agitada de 2,5-dicloro-4-metilbencenotiol (4,9 g, 25 mmol, 1 equiv.) en acetona (300 ml) a temperatura ambiente se le añadió bromoacetaldehído dietil acetal (3,82 ml, 25,4 mmol, 1,01 equiv.) seguido de carbonato potásico (3,9 g, 28 mmol, 1,1 equiv.). Después de 24 h, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

#### 10 EJEMPLO PREPARATIVO 10

##### PREPARACIÓN DE 1-[(2-FLUORO-4-METOXIFENIL)TIO]ACETONA

A una solución agitada de 2-fluoro-4-metoxifenol (4,7 g, 29,7 mmol) en 150 ml de acetona anhidra se le añadió  $K_2CO_3$  (8,2 g, 59,5 mmol) y cloroacetona (4,7 ml, 59,4 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 230-400) con EtOAc al 10 %-hexanos como eluyente para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo.

RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,39 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,7 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).

#### 20 EJEMPLO PREPARATIVO 11

##### PREPARACIÓN DE 1-[(3,4-DIMETOXIFENIL)TIO]BUTAN-2-ONA

Siguiendo el procedimiento anterior, este compuesto se sintetizó mediante la reacción de 3,4-dimetoxibencenotiol, 1-bromo-2-butanona y  $K_2CO_3$  en acetona a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y después el filtrado se repartió entre  $NaHCO_3$  saturado y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano = 1:9) para proporcionar el producto.

RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,00 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 3,92 (d, 6H), 3,60 (s, 2H), 2,60 (c, 2H), 1,10 (t, 3H).

Utilizando los procedimientos anteriores, se preparó el siguiente compuesto:

1-[(2,5-difluoro-3,4-dimetoxifenil)tio]butan-2-ona

RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 6,90 (m, 1H), 4,00 (d, 6H), 3,60 (s, 2H), 2,60 (c, 2H), 1,10 (t, 3H).

#### 40 EJEMPLO PREPARATIVO 12

##### PREPARACIÓN DE 4-METOXI-2-NITRO-1-[(TRIFLUOROMETIL)TIO]BENCENO

A una solución de 1-yodo-4-metoxi-2-nitrobenceno disponible en el mercado (1,75 g, 6,28 mmol) en NMP anhidra (15 ml) se le añadió trifluorometiltiocobre (2,1 g, 12,6 mmol). La mezcla se calentó a 150 °C durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 2 N frío, una solución acuosa diluida de  $NaHCO_3$  y salmuera. La fase orgánica separada se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y se evaporó. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 230-400) con EtOAc al 10 %-hexanos como eluyente para dar 4-metoxi-2-nitro-1-[(trifluorometil)tio]benceno.

RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,9 Hz, 2,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H).

#### 50 EJEMPLO PREPARATIVO 13

##### PREPARACIÓN DE TRIFLUOROMETILSULFÓXIDO DE 4-METOXI-2-NITROFENILO

A una solución de 4-metoxi-2-nitro-1-[(trifluorometil)tio]benceno (1,05 g, 4,15 mmol) en diclorometano [DCM] (30 ml) se le añadió *m*-CPBA (1,43 g, 8,3 mmol, calidad técnica al 75 %). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con  $Na_2S_2O_3$  ac. al 10 %, solución diluida de  $NaHCO_3$  y salmuera. La fase orgánica separada se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 230-400) 25 %, usando EtOAc-hexanos como eluyente para dar trifluorometilsulfóxido de 4-metoxi-2-nitrofenilo.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,9 Hz, 2,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 14

5

#### PREPARACIÓN DE 4-METOXI-2-NITROFENIL TRIFLUOROMETILSULFONA

A una solución agitada de óxido de cromo (VI) (20,9 g, 209 mmol) en ácido acético a reflujo (225 ml) se le añadió cuidadosamente, gota a gota durante 30 min, una solución de trifluorometilsulfóxido de 4-metoxi-2-nitrofenilo (11,3 g, 41,9 mmol) en ácido acético (25 ml) (PRECAUCIÓN: la reacción puede ser exotérmica). La mezcla se agitó a 110 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 230-400) usando EtOAc al 20 %-hexanos como eluyente para dar 4-metoxi-2-nitrofenil trifluorometilsulfona.

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).  
EJEMPLO PREPARATIVO 15

#### PREPARACIÓN DE 2-FLUORO-4-METOXIFENIL TRIFLUOROMETILSULFONA

20 A una solución agitada de 4-metoxi-2-nitrofenil trifluorometilsulfona (4,5 g, 15,8 mmol) en DMSO anhidro (200 ml) se le añadió KF seco (1,83 g, 31,6 mmol) y bromuro de tetrafenilfosfonio (1,65 g, 3,94 mmol). La mezcla se agitó a 130 °C durante 25 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 230-400) con EtOAc al 15 %-hexanos como eluyente para dar 2-fluoro-4-metoxifenil trifluorometilsulfona.

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,86 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 2,3 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 11,7 Hz, 2,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 16

30

#### PREPARACIÓN DE 2-FLUORO-4-HIDROXIFENIL TRIFLUOROMETILSULFONA

Una mezcla de 2-fluoro-4-metoxifenil trifluorometilsulfona (1,95 g, 7,55 mmol) y clorhidrato de piridina (3,03 g, 26,2 mmol) se combinó en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 160 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se disolvió con agua y EtOAc con ultrasonidos. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 230-400) con EtOAc al 30 %-hexanos como eluyente para dar 2-fluoro-4-hidroxifenil trifluorometilsulfona en forma de un sólido cristalino. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,64 (s, 1H), 7,84 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,9 Hz, 2,3 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 11,3 Hz, 2,3 Hz, 1H); RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, ppm) -79,6 (ArSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), -101,9 (ArF).

40

#### EJEMPLO PREPARATIVO 17

#### PREPARACIÓN DE 1-(3-aminopropil)-4-aza-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano trifluorometanosulfonato

45

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 1-(3-azidopropil)-4-aza-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano (500 mg, 1,6 mmol), preparado de acuerdo con el documento US 6399597B1 y 200 mg de Pd al 10 %/C en MeOH anhidro (20 ml) se hidrogenó en una atmósfera de globo cargado con gas de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó tres veces con MeOH. El filtrado se concentró y se secó para dar un producto que se usó como estaba en la siguiente etapa.

50

#### EJEMPLO PREPARATIVO 18

#### PREPARACIÓN DE TRIFLUOROMETANOSULFONATO de 1-{3-[(2,3-DIMETOXIBENZOIL)AMINO]PROPILO}-4-AZA-1-AZONIABICICLO[2,2,2]OCTANO

55

A una solución en agitación de ácido 2,3-dimetoxibenzoico (0,292 g, 1,6 mmol) en DMF anhidra (4,8 ml) se le añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetilamino)fosfonio (HATU) (0,608 g, 1,6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,557 ml, 3,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió trifluorometanosulfonato de 1-(3-aminopropil)-4-aza-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano (0,272 g, 1,6 mmol), preparado en el Ejemplo anterior. La mezcla resultante se agitó adicionalmente durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 5 ml de DMSO/agua/acetronitrilo (1/2/2) y se purificó por HPLC usando a una columna C<sub>18</sub> de fase inversa para proporcionar, después de liofilización, trifluorometanosulfonato de 1-{3-[(2,3-dimetoxibenzoilo)amino]propil}-4-aza-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano.

60

65 EM m/z 334 (M).

## EJEMPLO PREPARATIVO 19

## PREPARACIÓN DE TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 1-{3-[(2,3-DIHIIDROXIBENZOIL)AMINO]PROPIl}-4-AZA-1-AZONIABICICLO[2,2,2]OCTANO

5 A una suspensión fría (-78 °C) de trifluorometanosulfonato de 1-{3-[(2,3-dimetoxibenzoilo)amino]propil}-4-aza-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano (65 mg, 0,14 mmol), preparado en el Ejemplo anterior, en 4 ml de diclorometano anhidro (DCM) se le añadió gota a gota BBr<sub>3</sub> 1 M en DCM (0,87 ml, 0,87 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo seco-acetona y se inactivó con piridina (0,21 ml, 2,61 mmol). La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 1 ml de DMSO/agua/acetonitrilo (1/2/2) y se purificó por HPLC usando a una columna C<sub>18</sub> de fase inversa para proporcionar, después de liofilización, trifluoroacetato de 1-{3-[(2,3-dihidroxi-benzoilo)amino]propil}-4-aza-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano.

EM m/z 306 (M).

## EJEMPLO PREPARATIVO 20

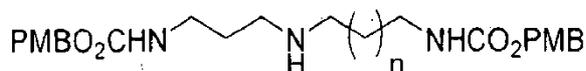
## PREPARACIÓN DE bis-triflato de 1,1'-propano-1,3-diilbis-4-aza-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

20 A una solución agitada de dibromuro de 1,1'-propano-1,3-diilbis-4-aza-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano (1,12 g, 2,62 mmol), preparada de acuerdo con N. S. Isaacs, *et. al.*, Tetrahedron, 1986, 42, 601-607, disuelto en 2 ml de H<sub>2</sub>O desionizado, se le añadió una solución acuosa 2 M de triflato de plata (2,62 ml, 5,24 mmol). Después de agitar durante 30 min, la suspensión resultante se filtró. El filtrado se liofilizó para dar el producto en forma de un sólido de color blanco.

25 EM m/z= 134 (M+1)/2.

## EJEMPLO PREPARATIVO 21

30 Preparación de bis-carbamato de bis-4-metoxibencil(iminodipropano-3,1-diilo) (A) y 5-((3-[4-metoxibencilcarbonil]amino)pentanoato de 4-metoxibencil) (B)



n-1, A

n=2, B

35 Los bis carbamatos de *para*-metoxibencilo de *N*-(3-aminopropil)propano-1,3-diamina (A) y *N*-(3-aminopropil)butano-1,4-diamina (B) se obtuvieron utilizando el procedimiento general de Bochet, C.G. Tetrahedron Letters 2001, 42, 5227-5229.

A: EM m/z 460 (M+1); B: EM m/z 474 (M+1).

## EJEMPLO PREPARATIVO 22

## PREPARACIÓN DE 1-BROMO-3,4-DIMETOXI-2-METILBENCENO

45 A una solución agitada de 1,2-dimetoxi-2-metoxi-3-metilbenceno (4 g, 26,3 mmol) en 35 ml de THF a temperatura ambiente se le añadió NBS (4,68 g, 26,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30 % en hexano) para proporcionar el producto.

50 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,28 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto: 1-bromo-4,5-dimetoxi-2-metilbenceno se preparó con un rendimiento del 83 % después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30 % en hexano).

55 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,04 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,90 (s, 6H), 2,40 (s, 3H).

## EJEMPLO PREPARATIVO 23

## PREPARACIÓN DE ÁCIDO 3,4-DIMETOXI-2-METILFENIL BORÓNICO

60 A una solución agitada de 1-bromo-3,4-dimetoxi-2-metoxi-3-metilbenceno (5 g, 21,6 mmol) en 50 ml de THF a -78 °C se le gota a gota añadió *n*-BuLi 1,6 N (16 ml, 26,0 mmol). Después de la adición, la solución se dejó en agitación a -78 °C durante 10 min. Después, se añadió borato de triisopropilo (6 ml, 26,0 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 min. Se añadió HCl 2 N (50 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura

ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40 % en hexano) para proporcionar el producto. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,04 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

se preparó ácido 4,5-dimetoxi-2-metilfenil borónico y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40 % en hexano).  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,80 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,98 (d, 6H), 2,80 (s, 3H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 24

##### PREPARACIÓN DE 5-(3,4-DIMETOXIFENIL)TIOFENO-2-SULFONAMIDA

Una solución agitada de 5-bromotiofeno-2-sulfonamida (2 g, 8,26 mmol) y ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (1,8 g, 9,90 mmol) en 30 ml de DMF a temperatura ambiente se purgó con gas de N<sub>2</sub> durante 10 min. A esta solución en agitación se le añadió (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd (1,9 g, 1,65 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado/H<sub>2</sub>O (2,63 g, 3 mmol). Se detuvo la purga de N<sub>2</sub> y la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó con un baño de aceite precalentado a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> saturado y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40 % en hexano) para proporcionar el producto, en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,56 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 3,90 (d, 6H).

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

Se preparó 5-(3,4-dimetoxi-2-metilfenil)tiofeno-2-sulfonamida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40 % en hexano) para proporcionar el producto, en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,60 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,90 (d, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Se preparó 5-(4,5-dimetoxi-2-metilfenil)tiofeno-2-sulfonamida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40 % en hexano).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,58 (d, 1 H), 7,06 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,82 (d, 6H), 2,40 (s, 3H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 25

##### PREPARACIÓN DE 5-(4-HIDROXIFENIL)-1,3,4-TIADIAZOL-2-SULFONAMIDA

A una solución agitada de derivado de tiadiazol (1,2 g, 4,5 mmol) en diclorometano se le añadió gota a gota BBr<sub>3</sub> (18 ml, 4 equiv.). La mezcla resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto deseado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,9 (d, 2H), 6,9 (d, 2H); EM m/z 258 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

5-(4,5-dihidroxi-2-metilfenil)tiofeno-2-sulfonamida se preparó y se usó como tal en la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,60 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 2,26 (s, 3H).

5-(3,4-dihidroxi-2-metilfenil)tiofeno-2-sulfonamida se preparó y se usó como tal para la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,60 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 2,24 (s, 3H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 26

##### N-[(1E)-(DIMETILAMINO)METILENO]-5-(4-HIDROXIFENIL)-1,3,4-TIADIAZOL-2-SULFONAMIDA

Una solución del producto de sulfamida del Ejemplo anterior (4,6 g, 18 mmol) y DMF-dimetilacetil (3 ml, 1,2 equiv.) en DMF anhidra (50 ml) se agitó a temperatura ambiente y después se dejó reposar durante un ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con agua. El extracto orgánico se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para dar un producto sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,35 (s, 1H), 7,9 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,1 (s, 3H); EM m/z 313 (M+1).

Utilizando este procedimiento, se prepararon los siguientes compuestos:

*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida se preparó.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,38(s, 1H), 8,00(d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,35(s, 6H); EM m/z 357 (M+1).

*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-(3,4-dihidroxifenil)-tiofeno-2-sulfonamida se preparó y se usó como tal para la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,20 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-(3,4-dihidroxi-2-metilfenil)tiofeno-2-sulfonamida se preparó y se usó como tal para la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,20 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-(4,5-dihidroxi-2-metilfenil)tiofeno-2-sulfonamida se preparó y se usó como tal en la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,20 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); EM m/z 341 (M+1).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 27

##### 5-[4-(3-CLOROPROPOXI)FENIL]-*N*-[(1*E*)-(DIMETILAMINO)METILENO]-1,3,4-TIADIAZOL-2-SULFONAMIDA

Una mezcla de los productos del Ejemplo anterior (2,6 g, 8,3 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,1 g, 3 equiv.) y 1,3-bromocloropropano (2,8 ml, 4 equiv.) en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido inorgánico de color blanco se retiró por filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. La retirada de los disolventes dio el producto en bruto en forma de un aceite.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,4 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 4,2 (t, 2H), 3,8 (t, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 2,3 (m, 2H); EM m/z 389 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

Se preparó 5-[3,4-bis(3-cloropropoxi)fenil]-*N*-[(1*E*)-(dimetilamino)metileno]tiofeno-2-sulfonamida y se usó como tal para la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,20 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,26 (m, 4H); EM m/z 479 (M<sup>+</sup>).

Se preparó 5-[3,4-bis(3-cloropropoxi)-2-metilfenil]-*N*-[(1*E*)-(dimetilamino)metileno]tiofeno-2-sulfonamida y se usó como tal para la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,20 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,26 (m, 7H).

Se preparó 5-[4,5-bis(3-cloropropoxi)-2-metilfenil]-*N*-[(1*E*)-(dimetilamino)metileno]tiofeno-2-sulfonamida y se usó como tal para la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,20 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,36 (s, 6H), 2,26 (m, 7H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 28

##### 5-[4-(3-CLOROPROPOXI)FENIL]-1,3,4-TIADIAZOL-2-SULFONAMIDA

A una solución agitada de la formamidina en bruto, preparada en el Ejemplo anterior, en acetona se le añadió exceso de NH<sub>4</sub>OH (20 %) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dejó durante 10 minutos más y los volátiles se evaporaron. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró para dar el producto sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,05 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 4,3 (t, 2H), 3,9 (t, 2H), 2,3 (m, 2H); EM m/z 334 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

Se preparó 5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,00 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,90 (t, 2H); EM m/z 320 (M+1).

Se preparó 5-[3,4-bis(3-cloropropoxi)fenil]tiofeno-2-sulfonamida y se usó como tal para la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,68 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 2,22 (m, 4H); EM m/z 424 (M<sup>+</sup>).

Se preparó 5-[3,4-bis(3-cloropropoxi)-2-metilfenil]tiofeno-2-sulfonamida y se usó como tal para la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,58 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,80 (m, 4H), 2,22 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).

Se preparó 5-[4,5-bis(3-cloropropoxi)-2-metilfenil]tiofeno-2-sulfonamida y se usó como tal para la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,58 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,80 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (m, 4H).

## EJEMPLO PREPARATIVO 29

5 {4-[5-(((1*E*)-(DIMETILAMINO)METILENO)-AMINO)SULFONIL]-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL]FENOXI}ACETATO DE METILO

Una mezcla de la *N*-[(1*E*)-(dimetilamino)metileno]-5-(4-hidroxifenil)-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida (1,72 g, 5,5 mmol), generada en el Ejemplo Preparativo 26, metilbromoacetato (574  $\mu$ l, 6,1 mmol) y  $K_2CO_3$  en acetona se calentó a reflujo en una atmósfera de  $N_2$  durante 3 h. La reacción se controló por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para dar un producto, que se usó como tal en la siguiente etapa.

10 RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,40 (s, 1 H), 7,96 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,18 (s, 3H); EM m/z 385 (M+1).

## 15 EJEMPLO PREPARATIVO 30

5-[4-(2-HIDROXIETOXI)FENIL]1,3,4-TIADIAZOL-2-SULFONAMIDA

20 A una solución del material anterior (1,4 g, 3,6 mmol) en 50 ml de THF a 0 °C se le añadieron 5 ml de MeOH y  $NaBH_4$  (688 mg, 18,2 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 h y se supervisó por CL-EM. La mezcla de reacción se repartió entre HCl 2 N y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con  $H_2O$  y salmuera, y se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido resultante se lavó con  $Et_2O$  y se secó al vacío.

25 RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,00 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,94 (t, 2H); EM m/z 302 (M+1).

## EJEMPLO PREPARATIVO 31

5-[4-(2-CLOROETOXI)FENIL]-*N*-[(DIMETILAMINO)METILENO]-1,3,4-TIADIAZOL-2-SULFONAMIDA

30 A una solución del material (700 mg, 1,97 mmol), preparado en el Ejemplo Preparativo 23, en 20 ml de benceno a temperatura ambiente se le añadió  $SOCl_2$  (286  $\mu$ l, 3,94 mmol) y piridina (319  $\mu$ l, 3,97 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h y se supervisó por CL-EM. La mezcla de reacción se repartió entre HCl 2 N y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con  $H_2O$  y salmuera, y se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el producto.

35 RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm): 8,38 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,38 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,35 (s, 6H); EM m/z 375 (M+1).

## EJEMPLO PREPARATIVO 32

## 40 3,4-BIS(3-CLOROPROPOXI)BENCENAMINA

45 A una solución agitada de 4-nitrobenceno-1,2-diol (14,1 g, 91,0 mmol) en acetona (200 ml) a temperatura ambiente se le añadieron sucesivamente 1-bromo-3-cloropropano (26,86 ml, 273 mmol),  $K_2CO_3$  (37,73 g, 273 mmol) y KI (3,02 g, 18,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche en una atmósfera de  $N_2$  y después se enfriaron a ta. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (300 ml) y después la solución resultante se lavó con agua (80 ml x 2) y salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente EtOAc/hexanos: de 10:90 a 20:80) un material parduzco y amorfo.

50 EM m/z 308 (M+1).

Este material se disolvió en AcOH (150 ml) y se añadió polvo de hierro (23,4 g, 428,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante una noche en una atmósfera de  $N_2$  y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró, el residuo se diluyó con agua (100 ml) y se hizo alcalino con una solución de NaOH (50 %) a pH = 10. La solución básica resultante se extrajo con EtOAc (200 ml x 3); los extractos combinados se lavaron con agua (80 ml) y salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$  y después se filtró. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente EtOAc/hexanos, 30:70) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido. EM m/z 278 (M+1).

## EJEMPLO PREPARATIVO 33

## 60 2,2'-(4-NITRO-1,2-FENILEN)BIS(OXI)DIACETATO DE DIMETILO

65 A una suspensión agitada de 4-nitrocatecol (1,10 g, 7,09 mmol) y carbonato potásico (4,0 g, 29 mmol) en acetona (100 ml) se le añadió bromoacetato de metilo (1,3 ml, 2,1 g, 14 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, después se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con hidróxido sódico acuoso (1 M), cloruro de amonio saturado y

salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se trituro con 1:1 de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 7,88 (dd, J = 9,0, 2,7, 1H); 7,74 (d, J = 2,7, 1H); 7,14 (d, J = 9,0, 1H); 5,02 (s, 2H); 5,00 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,69 (s, 3H).

5

## EJEMPLO PREPARATIVO 34

## 3,4-BIS(2-CLOROETOXI)ANILINA

A una suspensión agitada del producto del ejemplo anterior (7,68 g, 25,7 mmol) y borohidruro sódico (1,15 g, 30,4 mmol) en THF (300 ml) se le añadió metanol (5,0 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. Después, esta se concentró, se repartió entre acetato de etilo y agua, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El disol en bruto resultante se suspendió en tolueno (100 ml) y piridina (5 ml), y se calentó a reflujo. Después, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (5 ml) y la suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora. Después, el tolueno se retiró a presión reducida, el residuo se repartió entre éter y agua, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. A este dicloruro en bruto en metanol (200 ml) se le añadió paladio sobre carbono activado (10 %, 0,50 g) y este se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 6 h. Después, la mezcla se filtró a través de celite, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 55 %/hexanos) para producir el producto en forma de un sólido cristalino blanquecino.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 6,69 (d, J = 8,4, 1H); 6,25 (d, J = 2,5, 1H); 6,08 (dd, J = 8,4, 2,5, 1H); 4,80 (s, 2H); 4,14-4,11 (m, 2H); 4,07-4,04 (m, 2H); 3,91-3,87 (m, 2H); 3,81-3,77 (m, 2H);

## EJEMPLO PREPARATIVO 35

## 5,6-BIS(2-CLOROETOXI)BENZO[D]TIAZOL-2-AMINA

A una suspensión de tiocianato de plomo (6,6 g, 20,4 mmol) en ácido acético (40 ml) se le añadió gota a gota bromo (1,2 ml, 3,7 g, 23,4 mmol) y la mezcla se agitó hasta que el color naranja hubo desaparecido casi por completo (10 min). Después, esta solución se filtró en el producto del ejemplo anterior (3,35 g, 13,5 mmol) en ácido acético (30 ml); la mezcla se agitó durante 30 min y después se concentró a presión reducida. El sólido se suspendió en acetato de etilo y se filtró con succión. El sólido resultante se suspendió en bicarbonato sódico saturado y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La cromatografía en columna (acetato de etilo) proporcionó el producto. EM m/z 307 (M).

35

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

5,6-Bis(3-cloropropoxi)benzo[d]tiazol-2-amina. Se prepararon 6,5 g (rendimiento del 100 %), en forma de un sólido de color amarillo pálido.

EM m/z 335 (M+1).

40

## EJEMPLO PREPARATIVO 36

## 5,6-BIS(2-CLOROETOXI)BENZO[D]TIAZOL

45

Se agitó 5,6-bis(2-cloroetoxi)benzo[d]tiazol-2-amina (2,00 g, 6,51 mmol) en ácido fosfórico al 85 % (50 ml) durante una noche para disolverlo parcialmente. Después se enfrió a 0 °C y se añadió nitrito sódico (0,60 g, 8,7 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Después, este se repartió en ácido hipofosforoso (100 ml) a t.a. y se dejó reposar durante 18 h. Después se diluyó con agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un lecho corto de sílice (para retirar los sólidos insolubles) y se concentró, y el sólido resultante se trituro con 1:1 de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el producto en forma de un sólido.

50

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 9,14 (s, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 4,39-4,34 (m, 4H); 3,94-3,90 (m, 4H).

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

5,6-Bis(3-cloropropoxi)benzo[d]tiazol

El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc al 5 %/DCM como eluyente, seguido de trituración con éter dietílico para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM m/z 320 (M+1).

60

## EJEMPLO PREPARATIVO 37

## 5,6-BIS(2-CLOROETOXI)BENZO[D]TIAZOL-2-TIOL

65

A 5,6-bis(2-cloroetoxi)benzo[d]tiazol (2,4 g, 8,2 mmol) en THF (100 ml) se le gota a gota añadió n-butilitio (2,5 M en hexanos, 4,1 ml, 10,3 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 30 min, después se añadió azufre (1,25 g, 39,0 mmol) suspendido en THF (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min más a -78 °C. La reacción se interrumpió con ~1 ml de cloruro de amonio saturado y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre hidróxido

sódico acuoso (1 M) y acetato de etilo y las fases acuosas combinadas se acidificaron con ácido clorhídrico (1 M), se extrajeron con acetato de etilo, se lavaron con cloruro de amonio acuoso, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto en bruto se trituró con 1:1 de diclorometano/hexanos para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 13,59 (s a, 1H); 7,42 (s, 1H); 6,88 (s, 1H); 4,27 - 4,21 (m, 4H); 4,00-3,90 (m, 4H).

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

#### 5,6-Bis(3-cloropropoxi)benzo[d]tiazol-2-tiol

El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc al 40 %/DCM como eluyente para producir el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 13,60 (s a, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,06 (c, J = 5,9 Hz, 4H), 3,78 (c, J = 6,5 Hz, 4 H), 2,16 (m, 4H); EM m/z 350 (M-1)].

#### EJEMPLO PREPARATIVO 38

#### (5,6-BIS(2-CLOROETOXI)BENZO[D]TIAZOL-2-ILTIOAMINO)-METILFOSFONATO DE DIETILO

A 5,6-bis(2-cloroetoxi)benzo[d]tiazol-2-tiol (1,10 g, 3,39 mmol) en DME (10 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso (1,25 M, 5,4 ml, 6,8 mmol) y la mezcla se diluyó a 25 ml con agua. Se diluyó hipoclorito sódico (solución al 12 %, 2,4 ml, 0,29 g, 3,9 mmol) con agua (25 ml). Estas dos soluciones se añadieron simultáneamente, gota a gota, a una solución agitada de aminometilfosfonato oxalato de dietilo (2,10 g, 8,17 mmol) e hidróxido sódico acuoso (1,25 M, 6,6 ml, 8,2 mmol) en DME (10 ml) a 0 °C, durante ~10 min. La mezcla se agitó durante 10 min y después el DME se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de amonio saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La cromatografía en columna (acetato de etilo) proporcionó el producto.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,56 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 4,35-4,31 (m, 4H); 4,19 (quint, J = 6,9, 4H); 3,92-3,87 (m, 4H); 3,56 (d, J = 10,4, 2H); 1,35 (t, J = 7,0, 6H).

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

#### (5,6-bis(3-cloropropoxi)benzo[d]tiazol-2-iltioamino)metilfosfonato de dietilo

El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente EtOAc al 75 %/hexanos a EtOAc al 100 %) para dar el producto, en forma de un aceite de color amarillo parduzco pálido.

EM m/z 517 (M+1).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 39

#### PREPARACIÓN GENERAL DE BENZOTIOFENOS

#### PROCEDIMIENTO A. 3-METIL-5-METOXI-1-BENZOTIOFENO

A una solución en agitación recién preparada de 4-metoxibencenotiol (10 ml, 81,1 mmol) en 200 ml de acetona a temperatura ambiente se le burbujeó gas de nitrógeno durante 10 min. A esta solución en agitación se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11 g, 81,1 mmol) y cloroacetona (6,8 ml, 85,2 mmol). El burbujeo de nitrógeno se detuvo y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se evaporó al vacío. El sólido resultante se disolvió en tolueno y se añadió lentamente a la mezcla de PPA (15 g) y tolueno a 125 °C en un matraz de fondo redondo de dos bocas, equipado con un condensador. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y después se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano (1:9)) para proporcionar el producto en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,80 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

7-cloro-5-metoxi-3-metil-1-benzotiofeno se preparó partiendo con 2-cloro-4-metoxibencenotiol

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,15 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

#### 5 PROCEDIMIENTO B. 3-METIL-5-METOXI-7-FLUORO-1-BENZOTIOFENO

Una mezcla de 1-[(2-fluoro-4-metoxifenil)tio]acetona (6,3 g, 29,4 mmol), preparado en el Ejemplo Preparativo 10, clorobenceno anhidro (150 ml) y ácido polifosfórico (30,8 g) se agitó vigorosamente a reflujo a 140 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la fase de clorobenceno separada se retiró cuidadosamente por decantación. La fase de clorobenceno se evaporó y el residuo resultante se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (malla 230-400) con EtOAc al 5 %-hexanos para dar 7-fluoro-5-metoxi-3-metil-1-benzotiofeno en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,13 (s, 1H), 6,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 11,2 Hz, 2,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

#### 15 PROCEDIMIENTO C. 5-METOXI-1-BENZOTIOFEN-2-CARBOXILATO DE METILO

A una solución agitada del 2-fluoro-5-metoxibenzaldehído (10 g, 64,8 mmol) en DMSO anhidro (300 ml) a temperatura ambiente se le añadió metiltioglicolato (13,8 g, 106,1 mmol), seguido de trietilamina (45 ml, 324,4 mmol). La solución se calentó a 70 °C y se agitó durante 16 h. La solución enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con HCl acuoso 2 N frío, agua desionizada, una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica separa se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo en bruto se cristalizó en etanol (100 ml) para dar un producto.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,03 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 2,5 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

#### PROCEDIMIENTO D. PREPARACIÓN DE 5-METIL-1-BENZOTIOFENO

Un matraz de fondo redondo de tres bocas y 1 l, equipado con un condensador de reflujo, un agitador mecánico y un embudo de adición se cargó con ácido polifosfórico (34 g) y tolueno anhidro (105 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 100 °C y se añadió gota a gota una solución de 1-[(2,2-dietoxietil)tio]-4-metilbenceno (15 g, 62,4 mmol), preparada en el Ejemplo Preparativo 1, en tolueno anhidro (30 ml) durante un periodo de 1 h. La mezcla se agitó a 125 °C-130 °C durante 18 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada con hielo y la agitación se continuó durante 30 min. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, se aclaró con acetato de etilo y agua, se transfirió a un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase orgánica se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano al 100 %) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H).

#### 40 PROCEDIMIENTO E. PREPARACIÓN DE 7-CLORO-5-METOXI-1-BENZOTIOFENO

Una mezcla de 2-cloro-1-[(2,2-dietoxietil)tio]-4-metoxibenceno (22,7 g, 78,2 mmol) y PPA (100,8 g) en tolueno anhidro (250 ml) se agitó vigorosamente a reflujo (110 °C) durante 45 min. La mezcla se enfrió a 70 °C y se añadió cuidadosamente agua (200 ml) durante 10 min. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 230-400) usando EtOAc al 5 %-hexanos como eluyente para dar 7-cloro-5-metoxi-1-benzotiofeno.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

3-etil-5,6-dimetoxi-1-benzotiofeno

Purificado por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano =1:9).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,30 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,00 (d, 6H), 2,85 (c, 2H), 1,40 (t, 3H).

4,7-Difluoro-5,6-dimetoxi-1-benzotiofeno se preparó

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,4 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,01 (s, 3H); EM m/z 231 (M+1).

4,7-Difluoro-5,6-dimetoxi-3-etil-1-benzotiofeno

Purificado por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano =1:9).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,00 (s, 1H), 4,05 (d, 6H), 2,95 (c, 2H), 1,36 (t, 3H).

#### 65 PROCEDIMIENTO F. PREPARACIÓN DE 4,7-DICLORO-5-METIL-1-BENZOTIOFENO

Un matraz de fondo redondo de tres bocas y 3 l, equipado con un condensador de reflujo, un agitador mecánico y un embudo de adición se cargó con ácido polifosfórico (30 g) y clorobenceno anhidro (1 l). La mezcla se agitó vigorosamente a 100 °C y se añadió gota a gota una solución del producto en bruto, preparado en el Ejemplo Preparativo 9, (6,1 g) en clorobenceno anhidro (30 ml). La mezcla se agitó a 120 °C durante 18 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo la agitación. La fase de clorobenceno se decantó del residuo de ácido fosfórico de color y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano al 100 %) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 7,98 (dd, J = 5,6, 0,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 40

#### PREPARACIÓN GENERAL DE BENZOTIOFENOS

##### ETAPA A. ÁCIDO 5-METOXI-1-BENZOTIOFENO-2-CARBOXÍLICO

Una solución agitada de 5-metoxi-1-benzotiofeno-2-carboxilato de metilo (1,87 g, 8,42 mmol) en 2:1 de THF-H<sub>2</sub>O se trató con NaOH acuoso 5 N (4 ml, 20 mmol) a 0 °C. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La solución se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O desionizado (V/V, cada uno 150 ml) y la fase acuosa separada se acidificó a pH 2,0 con HCl acuoso 2 N para formar un sólido de color blanco. El sólido se recogió y se enjuagó con agua (20 ml) y se secó para dar el producto.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, *d*<sub>6</sub>-acetona) δ (ppm): 8,08 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Utilizando el procedimiento anterior, el del Ejemplo Preparativo 29, Procedimiento B y el de Shirley, I. M. *Journal of Fluorine Chemistry*, 1994, 66, 51, se preparó el siguiente compuesto a partir de 2,6-difluoro-4-metoxibenzaldehído:

ácido 4-fluoro-6-metoxi-1-benzotiofeno-2-carboxílico

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,99 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,86 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

##### ETAPA B. PREPARACIÓN DE 5-METOXI-1-BENZOTIOFENO

A una solución agitada de ácido 5-metoxi-1-benzotiofeno-2-carboxílico (1,72 g, 8,26 mmol) en quinolina anhidra (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió polvo de cobre (920 mg, 14,4 mmol). La suspensión resultante se agitó vigorosamente a 190 °C durante 1,5 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Las fases orgánicas separadas se lavaron secuencialmente con HCl acuoso 2 N, agua, una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando EtOAc al 20 %-hexanos como eluyente para dar 5-metoxi-1-benzotiofeno. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 2,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

4,5,7-trifluoro-6-metoxi-1-benzotiofeno

Se preparó a partir del compuesto conocido, ácido 4,5,7-trifluoro-6-metoxi-1-benzotiofeno-2-carboxílico (Siemensmeyer, Karl; Thiemann, Thies; Tashiro, Masashi; Mataka, Shuntaro; Tsuzuki, Hirihisa; Mukumoto, Mamoru; Vill, Volkmar; Gesekus, Gunnar. Ger. Offen. (1998).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,46 (m, 2H), 4,13 (s, 3H).

##### ETAPA B. PREPARACIÓN DE 4-FLUORO-6-METOXI-1-BENZOTIOFENO

Una mezcla de 9,2 g de ácido 4-fluoro-6-metoxi-1-benzotiofeno-2-carboxílico, 9 g de polvo de Cu y 50 ml de quinolina se calentó a 170 °C durante 1 h y a 190 °C durante 2,5 h. El análisis de TLC mostró una pequeña reacción. A la mezcla de reacción enfriada se le añadieron 9 g de polvo Cu<sub>2</sub>O y 3 g de 2, 2'-bipiridilo. La mezcla resultante se calentó a 180 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc y HCl 2 N enfriado con hielo. Los materiales insolubles se retiraron por filtración a través un lecho preformado de Celite. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo de nuevo con 1:1 de hexano-EtOAc. Una cromatografía ultrarrápida de gel de sílice dio el producto.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 11,4 Hz, 1,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 41

## PROCEDIMIENTO A. 3-METIL-5-HIDROXIBENZOTIOFENO

Una mezcla del 3-metil-5-metoxibenzotiofeno (6,5 g, 36,1 mmol), generado en el Ejemplo Preparativo 29, Procedimiento A y piridina-HCl (10,5 g, 90,25 mmol) se calentó a 190 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 h. La reacción se controló examinando alícuotas tratadas de la mezcla de reacción por cromatografía de capa fina (TLC) con EtOAc al 20 %/hexano como eluyente. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió hielo-H<sub>2</sub>O. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con HCl 2 N y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 20 %/hexano como eluyente para proporcionar el producto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,60 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 2,35 (s, 3H).  
Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

7-Cloro-5-hidroxi-3-metil-1-benzotiofeno.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,18 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 2,40 (s, 3H).

## PROCEDIMIENTO B. 5-HIDROXI-1-BENZOTIOFENO

Se combinó 5-metoxi-1-benzotiofeno (6,37 g, 38,8 mmol) con clorhidrato de piridina (13,5 g, 116,4 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 190 °C durante 3,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el residuo resultante se disolvió en 2:1 de EtOAc-H<sub>2</sub>O con ultrasonidos. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 20 %-hexanos para dar 5-hidroxi-1-benzotiofeno.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,32 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 2,3 Hz, 1H).

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

1-benzotiofeno-5,6-diol

Se preparó con rendimiento cuantitativo a partir de 5,6-dimetoxi-1-benzotiofeno; solidificado en éter/hexano.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,3 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,15 (d, 1H); EM m/z 167 (M+1).

3-etil-1-benzotiofeno-5,6-diol

Purificado por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano = 2/3).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,20 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 2,75 (c, 2H), 1,35 (t, 3H).

4,7-difluoro-3-etil-1-benzotiofeno-5,6-diol

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6,85 (s, 1H), 2,95 (c, 2H), 1,30 (t, 3H); EM m/z 231 (M+1).

7-cloro-5-hidroxi-1-benzotiofeno

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,07 (s a, 1H).

7-fluoro-5-hidroxi-3-metil-1-benzotiofeno

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,31 (s, 1H), 6,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 10,5 Hz, 2,1 Hz, 1H), 5,30 (s a, 1H), 2,39 (d, J = 0,7 Hz, 3H).

6-hidroxi-1-benzotiofeno.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,72 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,96 (d, 1H); EM m/z 151 (M+1).

## PROCEDIMIENTO C.

## 4,7-DIFLUORO-5,6-DIHIDROXI-1-BENZOTIOFENO

A una solución agitada del derivado de difluorobenzotiofeno (4 g, 17,39 mmol), preparado en el Ejemplo Preparativo 29, Procedimiento E, en diclorometano a -78 °C, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota BBr<sub>3</sub> (41 ml, 2,2 equiv.). La mezcla resultante se calentó inmediatamente a temperatura ambiente y se dejó durante una noche, tiempo después del cual, se inactivó con MeOH. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el producto en bruto.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,32 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H); EM m/z 203 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

4,5,7-trifluoro-1-benzotiofeno-6-ol

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,42 (m).

4-fluoro-6-hidroxi-1-benzotiofeno

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,37 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 11, 2 Hz, 1H).

5-(3,4-dihidroxifenil)tiofeno-2-sulfonamida se preparó y se usó como tal en la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,52 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H).

5-(3,4-dihidroxi-2-metil-fenil)tiofeno-2-sulfonamida se preparó y se usó como tal en la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,60 (d, 1 H), 6,96 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 2,24 (s, 3H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 42

##### 3-METIL-4-CLORO-5-HIDROXI-1-BENZOTIOFENO

A una solución agitada del 3-metil-5-hidroxi-1-benzotiofeno (2,2 g, 13,1 mmol), preparado en el Ejemplo anterior, en 75 ml de TFA-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1) se le añadieron 1,2 equivalentes de *N*-clorosuccinimida (NCS) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min en una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el 3-metil-4-cloro-5-hidroxi-1-benzotiofeno correspondiente.

RMN <sup>1</sup>H(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,62 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,08 (d, 1 H), 2,70 (s, 3H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 43

##### 4-CLORO-5-HIDROXI-1-BENZOTIOFENO

A una solución agitada de 5-hidroxibenzotiofeno (248 mg, 1,65 mmol) en cloroformo (0,75 ml) a 0 °C se le añadió ácido acético glacial (0,75 ml), *N*-clorosuccinamida (220 mg, 1,65 mmol) y ácido trifluoroacético (20 µl, 0,270 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O, una solución acuosa diluida de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica separa se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía de lecho de placa de gel de sílice (placas de 3 x 1000 µ) eluyendo con EtOAc al 40 %-hexanos para dar 5-hidroxi-4-cloro-1-benzotiofeno.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,66 (d, J = 8,6 Hz 1H), 7,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 5,67 (s a, 1H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 44

##### 2,2'-[1-BENZOTIENO-5,6-DIILBIS(OXI)]DIACETATO DE DIMETILO

A una solución agitada de 3,9 g, (23,5 mmol) de 1-benzotiofeno-5,6-diol en acetona se le añadieron secuencialmente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13 g, 4 equiv.) y después 2-bromometilacetato (8,9 ml, 4 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante un periodo de 5 h. El sólido inorgánico de color blanco se retiró por filtración y se lavó con EtOAc. La retirada de los disolventes y la cromatografía posterior dieron el producto en forma de un aceite.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,4 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,56 (s, 4H), 3,75 (s, 6H); EM m/z 333 (M+23), 311 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

Dimetil 2,2'-[(4,7-difluoro-1-benzotieno-5,6-diil)bis(oxi)]diacetato

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,42 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,8 (s, 6H); EM m/z 369 (M+23).

dimetil 2,2'-[(3-metil-1-benzotieno-5,6-diil)bis(oxi)]diacetato

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,34 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,81 (d, 4H), 3,82 (d, 6H), 2,39 (s, 3H); EM m/z 325 (M+1).

dimetil 2,2'-[(3-metil-4,7-difluoro-1-benzotieno-5,6-diil)bis(oxi)]diacetato

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6,96 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,82 (2s, 6H), 2,52 (s, 3H).

dimetil 2,2'-[(3-etil-4,7-difluoro-1-benzotieno-5,6-diil)bis(oxi)]diacetato Purificado por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano = 2/3).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,00 (s, 1H), 4,88 (d, 4H), 3,82 (d, 6H), 3,00 (c, 2H), 2,28 (m, 4H), 1,35 (t, 3H); EM m/z 375 (M+1).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 45

##### 2,2'-[1-BENZOTIENO-5,6-DIILBIS(OXI)]DIETANOL

El bis-éster (6 g, 19,2 mmol), del Ejemplo anterior, se redujo con NaBH<sub>4</sub> (7,3 g, 10 equiv.) en MeOH al 10 % en THF a temperatura ambiente. Después de 1,5 h la mezcla de reacción se inactivó con agua/solución diluida de HCl. La fase acuosa se repartió con acetato de etilo y posteriormente el lavado de la fase orgánica combinada con salmuera y la concentración proporcionaron el producto en bruto.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,5 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,2 (m a, 4H), 4,0 (m a, 4H); EM m/z 277 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

- 5 2,2'-[(4,7-Difluoro-1-benzotieno-5,6-diil)bis(oxi)dietanol  
Se preparó con un rendimiento del 75 %.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,46 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 4,36 (m, 4H), 3,96 (m, 4H); EM m/z 291 (M+1).
- 10 2,2'-[(3-metil-1-benzotieno-5,6-diil)bis(oxi)dietanol  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,42 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,13 (m, 4H), 3,92 (m, 4H), 2,38 (s, 3H).  
2,2'-[(3-metil-4,7-difluoro-1-benzotieno-5,6-diil)bis(oxi)dietanol  
La purificación se completó por cromatografía (sistema Biotage Horizon; columna 25 M, EtOAc del 0 % al 100 %/hexano en 10 volúmenes de columna y EtOAc al 100 % durante 2 volúmenes de columna; caudal = 25 ml/min).
- 15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6,99 (s, 1H), 4,43 (2t, 4H), 3,88 (m, 4H), 2,59 (s, 3H).  
2,2'-[(3-etil-4,7-difluoro-1-benzotieno-5,6-diil)bis(oxi)dietanol  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,20 (s, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,90 (m, 4H), 2,98 (c, 2H), 1,35 (t, 3H); EM m/z 319 (M+1).
- 20

#### EJEMPLO PREPARATIVO 46

##### PROCEDIMIENTO A. 5,6-BIS(2-CLOROETOXI)-1-BENZOTIOFENO

- 25 Una solución del diol en bruto (3 g, 12,9 mmol) y piridina (3,3 ml, 3 equiv.) en benceno absoluto (50 ml) se agitó a 80 °C. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,4 ml, 3 equiv.) a la solución durante 1 h y después se dejó durante 1,5 h más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de sulfato de cobre. La fase orgánica resultante se separó, se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un residuo oleoso, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el dicloruro correspondiente.
- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,44 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,35 (t, 4H), 3,9 (t, 4H); EM m/z 291 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

- 35 5,6-bis(2-cloroetoxi)-4,7-difluoro-1-benzotiofeno  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,45 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 4,45 (m, 4H), 3,8 (m, 4H); EM m/z 328 (M+1).

##### PROCEDIMIENTO B. 5,6-BIS(2-CLOROETOXI)-3-METIL-1-BENZOTIOFENO

- 40 A una mezcla del producto obtenido en el Ejemplo Preparativo 37 (1,9810 g, 7,5 mmol) en CCl<sub>4</sub>/THF destilado (120 ml/50 ml) se le añadió trifetilfosfina soportada por polímero (Aldrich, 12,67 g, 37 mmol). La reacción se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y se sometió a reflujo durante 19 h. La resina se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía usando el sistema Isco CombiFlash Companion (columna de 40 g; EtOAc del 0 % al 100 %/hexano durante 15 min.; caudal = 40 ml/min; el producto deseado se eluye a EtOAc al 30 %/hexano) para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 45 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,00 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,33-4,39 (m, 4H), 3,90 (m, 4H), 2,41 (s, 3H).

- 50 Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

- 5,6-bis(2-cloroetoxi)-3-metil-4,7-difluoro-1-benzotiofeno  
Un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía (sistema Biotage Horizon; columna 25M, EtOAc del 0 % al 70 %/hexano en 10 volúmenes de columna; caudal = 25 ml/min).
- 55 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6,95 (s, 1H), 4,38-4,44 (2t, 4H), 3,85 (m, 4H), 2,54 (s, 3H).  
5,6-bis(2-cloroetoxi)-3-etil-4,7-difluoro-1-benzotiofeno  
Purificado por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano = 1/9).  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,20 (s, 1H), 4,45 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,00 (c, 2H), 1,35 (t, 3H).
- 60

#### EJEMPLO PREPARATIVO 47

##### 4-CLORO-5-(2-CLOROETOXI)-3-METIL-1-BENZOTIOFENO

- 65 Una mezcla del 3-metil-4-cloro-5-hidroxi-1-benzotiofeno (0,84 g, 4,2 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (7 ml, 84,0 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,7 g 8,4 mmol) en acetona con 2 gotas de agua se calentó a reflujo en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante

10 h. El progreso de la reacción se controló extrayendo alícuotas tratadas de la mezcla de reacción por TLC (EtOAc al 5 %/hexano). Una vez se completó, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 5 %/hexano como eluyente para proporcionar el producto deseado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,64 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 2,75 (s, 3H).

#### PREPARACIÓN DE 5,6-BIS(3-CLOROPROPOXI)-1-BENZOTIOFENO

A una solución de 1-benzotiofeno-5,6-diol (3 g, 18,1 mmol) en 35 ml de DMF a temperatura ambiente se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23 g, 72,4 mmol) y 1-bromo-3-cloropropano (36 ml, 362 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h y se supervisó por TLC. La mezcla de reacción se repartió entre H<sub>2</sub>O y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, y se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto resultante se usó como tal.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm(δ): 7,40 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 4,26 (t, 4H), 3,84 (t, 4H), 2,40 (m, 4H).

#### PREPARACIÓN DE 5-(3-CLOROPROPOXI)-1-BENZOTIOFENO-6-OL Y 6-(3-CLOROPROPOXI)-1-BENZOTIOFENO-5-OL

A una solución agitada de 1-benzotiofeno-5,6-diol (0,51 g, 3,1 mmol) en DMF anhidra (6 ml) se le añadió carbonato de cesio (1,2 g, 3,7 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición gota a gota de 1-bromo-3-cloropropano (0,33 ml, 3,4 mmol). Después de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 22 h. La mezcla de reacción se filtró para retirar el exceso de carbonato de cesio. El filtrado se repartió entre EtOAc y HCl 2 N/hielo. La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando el sistema Isco CombiFlash Companion (columna de 12 g, EtOAc del 0 % al 100 %/hexano durante 28 volúmenes de columna; caudal = 30 ml/min; el producto deseado se eluye a EtOAc al 48 %/hexano) para dar el producto en forma de una mezcla 2:1 de regioisómeros. La purificación adicional mediante una columna Chiracel Semi-Prep OD (caudal = 9 ml/min; EtOH al 15 %/heptano durante 28 min.; 220 nM; 13 inyecciones) separó los regioisómeros en forma de sólidos de color blanco.

Isómero principal (0,1966 g): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,35 (2s, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,31 (t, 4H), 3,79 (t, 4H), 2,36 (m, 4H).

Isómero menor (0,0732 g): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,41 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,32 (t, 4H), 3,79 (t, 4H), 2,36 (m, 4H).

#### 6-(4-CLOROBUTOXI)-5-(3-CLOROPROPOXI)-1-BENZOTIOFENO Y 5-(4-CLOROBUTOXI)-6-(3-CLOROPROPOXI)-1-BENZOTIOFENO

Utilizando el procedimiento descrito anteriormente, los dos isómeros, del ejemplo anterior, se trataron por separado con 1-bromo-4-clorobutano para dar los productos deseados después de la purificación por cromatografía usando el sistema Isco CombiFlash Companion (columna de 4 g, EtOAc del 0 % al 70 %/hexano durante 40 volúmenes de columna; caudal = 18 ml/min; el producto deseado se eluye a EtOAc al 20 %/hexano).

Isómero principal (0,23 g): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,38 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,71 (t, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,04 (m, 4H).

Isómero menor (0,0838 g): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,34 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,04 (m, 4H).

#### PREPARACIÓN DE 5-(2-CLOROETOXI)-3-METIL-1-BENZOTIOFENO

A una solución en acetona (180 ml) de 5-hidroxi-1-benzotiofeno (3,56 g, 23,73 mmol) se le añadió carbonato de cesio (30,1 g, 92,5 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (5,9 ml, 71,2 mmol) y 0,5 ml de agua desionizada. La suspensión se agitó vigorosamente a 60 °C durante 4,0 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado de color blanco se retiró por filtración. El filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una elución en gradiente con EtOAc al 5 %-hexanos a EtOAc al 100 % para dar 5-(2-cloroetoxi)-1-benzotiofeno. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 2,3 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

#### 5,6-bis(4-clorobutoxi)-1-benzotiofeno

y se purificó usando EtOAc al 5 %/hexano como el eluyente de cromatografía en un lecho corto de gel de sílice. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,3 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 4,2 (t, 4H), 3,7 (t, 4H), 2,1 (m, 8H).

- 5,6-bis(3-cloropropoxi)-3-metil-1-benzotiofeno  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,4 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,85 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (m, 4H); EM m/z 334 (M+1).
- 5 5,6-bis(3-cloropropoxi)-3-etil-1-benzotiofeno  
Purificado por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano = 1/9).  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,40 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,22 (m, 4H), 3,82 (m, 4H), 2,82 (c, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,40 (t, 3H).
- 10 5,6-bis(3-cloropropoxi)-4, 7-difluoro-1-benzotiofeno  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,42 (m, 2H), 4,35 (m, 4H), 3,85 (m, 4H), 2,35 (m, 4H); EM m/z 357 (M+1).
- 15 5,6-bis(3-cloropropoxi)-4,7-difluoro-3-metil-1-benzotiofeno  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6,99 (s, 1H), 4,4 (dos t, 4H), 3,85 (m, 4H), 2,6 (s, 3H), 2,25 (m, 4H).
- 20 5,6-bis(3-cloropropoxi)-4,7-difluoro-3-etil-1-benzotiofeno  
Purificado por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano = 1/9).  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,00 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,00 (c, 2H), 2,28 (m, 4H), 1,35 (t, 3H).
- 25 6-(2-cloroetoxi)-4,5,7-trifluoro-1-benzotiofeno  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,49 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, 1H), 4,48 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 6,0 Hz, 2H).
- 30 6-(2-cloroetoxi)-4-fluoro-1-benzotiofeno  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, 1H), 4,32 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 5,9 Hz, 2H).
- 35 6-(2-cloropropiloxi)-4-fluoro-1-benzotiofeno  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,74 (dd, 1H), 4,09 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,04 (m, 4H).
- 40 7-Cloro-5-(2-cloroetoxi)-3-metil-1-benzotiofeno  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,18 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 2,40 (s, 3H).
- 45 5-(2-cloroetoxi)-4-cloro-1-benzotiofeno  
RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 4,8 Hz, 2H).
- 50 7-cloro-5-(2-cloroetoxi)-1-benzotiofeno  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,49 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 5,7 Hz, 2H).
- 55 5-(2-cloroetoxi)-7-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,31 (s, 1H), 7,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 12,0 Hz, 2,1 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,43 (d, J = 0,9 Hz, 3H).

## EJEMPLO PREPARATIVO 48

## 5-(BROMOMETIL)-1-BENZOTIOFENO

- 50 Se añadieron *N*-bromosuccinimida (4,53 g, 25,4 mmol, 1,20 equiv.) y 1,1'-azobis(ciclohexano-carbonitrilo) (260 mg, 1,06 mmol, 0,05 equiv.) a una solución de 5-metil-1-benzotiofeno (3,14 g, 21,2 mmol, 1 equiv.) en tetracloruro de carbono (90 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y después de 3 h se añadió una cantidad adicional de 1,1'-azobis(ciclohexano-carbonitrilo) (260 mg, 1,06 mmol, 0,05 equiv.). Después de
- 55 3 h más de calentamiento a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 2:98 a 4:96) proporcionó 5-(bromometil)-1-benzotiofeno.

## EJEMPLO PREPARATIVO 49

## PREPARACIÓN DE 5-VINIL-1-BENZOTIOFENO

- 65 Se calentó a reflujo trifetilfosfina (1,20 g, 4,58 mmol) y 5-(bromometil)-1-benzotiofeno (1,00 g, 4,40 mmol) en tolueno (50 ml) durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió y el precipitado cristalino de color blanco resultante se aisló por filtración por succión, se aclaró con una pequeña cantidad de hexanos y se secó al vacío. El sólido se suspendió en

formaldehído acuoso (37 %, 20 ml) y se añadió gota a gota hidróxido sódico acuoso (3 M, 10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a t.a. Después, se extrajo con hexanos, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna del residuo (hexanos) proporcionó el producto.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,83-7,80 (m, 2H); 7,48-7,42 (m, 2H); 7,31 (dd, J = 5,2, 0,8, 1H); 6,83 (dd, J = 17,0, 11,0, 1H); 5,82 (d, J = 17,4, 1H); 5,28 (d, J = 11,0, 1H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 50

##### PREPARACIÓN DE 4-(1-BENZOTIEN-5-ILMETIL)MORFOLINA

10 A una solución agitada de 5-(bromometil)-1-benzotiofeno (2,3 g, 10,1 mmol, 1 equiv.) en dimetilsulfóxido (10 ml) se le añadieron morfolina (0,97 ml, 11 mmol, 1,1 equiv.) y diisopropiltilamina (2,6 ml, 15,2 mmol, 1,5 equiv.). La solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h, después se añadió agua (200 ml). La solución se hizo alcalina (pH 12) con hidróxido sódico acuoso (1 N) y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol/diclorometano, 1:99) proporcionó 4-(1-benzotien-5-ilmetil)morfolina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,82-3,72 (m, 4H), 3,72-3,63 (s a, 2H), 2,54 (s a, 4H); EM m/z 234 (M+1).

#### 20 EJEMPLO PREPARATIVO 51

##### (1-BENZOTIEN-6-ILOXI)(TRIIISOPROPIL)SILANO

25 A una solución fría (0 °C) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro de 6-hidroxi-1-benzotiofeno (8,0 g, 53,25 mmol) se le añadió 2,6-lutidina (7,17 g, 66,56 mmol) y trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (16,80 g, 54,85 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 20 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con hexano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos como eluyente para dar el producto.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,70 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 1,37 (m, 3H), 1,18 (d, 18); EM m/z 307 (M+1).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 52

##### 35 PROCEDIMIENTO A. 5-METIL-1-BENZOTIOFENO-2-SULFONAMIDA

A una solución de 5-metil-1-benzotiofeno (11,8 g, 79,6 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml) a -78 °C se le añadió lentamente *n*-butillitio (38,2 ml, solución 2,5 M en hexano, 95,5 mmol, 1,20 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a -40 °C, se puso en una atmósfera de SO<sub>2</sub> y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Se dejó evaporar el SO<sub>2</sub> y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se suspendió en diclorometano (350 ml) y se trató con *N*-clorosuccinimida (12,2 g, 91,5 mmol, 1,15 equiv.). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se disolvió en acetona (350 ml), se trató con hidróxido de amonio (75 ml) durante 1 hora, se concentró y se secó a alto vacío. El sólido resultante se trituró en una mezcla de metanol y diclorometano (10:1), se filtró, se aclaró con metanol y se secó a alto vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color rosa pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (s a, 2H), 7,81 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 8,4, 1,8, 0,5 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

##### PROCEDIMIENTO B. 5-(MORFIN-4-ILMETIL)-1-BENZOTIOFENO-2-SULFONAMIDA

50 A una solución de 4-(1-benzotien-5-ilmetil)morfolina (1,7 g, 7,29 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano anhidro (36 ml) a -78 °C se le añadió lentamente *n*-butillitio (3,50 ml, solución 2,5 M en hexano, 8,75 mmol, 1,20 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a -40 °C, se puso en una atmósfera de SO<sub>2</sub> y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. El SO<sub>2</sub> se retiró y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se suspendió en diclorometano (45 ml) y se trató con *N*-clorosuccinimida (1,12 g, 8,38 mmol, 1,15 equiv.). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se disolvió en acetona (35 ml), se trató con hidróxido de amonio (7 ml) durante 1 hora y se concentró. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol/diclorometano, 6:94). El sólido resultante se trituró con diclorometano, se retiró por filtración, se aclaró con diclorometano y se secó a alto vacío para proporcionar 5-(morfolin-4-ilmetil)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida en forma de un sólido de color blanco.

60 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,60-3,55 (m, 6H), 2,40-30 (m, 4H); EM m/z 313 (M+1).

Si siguiendo el procedimiento general anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

65 4-cloro-5-(2-cloroetoxi)-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

Se preparó después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 30 %/hexano como eluyente.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,94 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,5 (t, 2H), 4,0 (t, 2H) y 3,0 (s, 3H).

5 7-Cloro-5-(2-cloroetoxi)-3-metil-benzotiofeno-2-sulfonamida

Se preparó y purificó usando EtOAc al 30 %/hexano como eluyente de cromatografía.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,35 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 2,62 (s, 3H).

10 5,6-Bis(4-clorobutoxi)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

Se preparó y purificó usando EtOAc al 30 %/hexano como eluyente de cromatografía.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,75 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 4,18 (m, 4H), 3,70 (t, 4H), 2,00 (m, 8H).

15 5,6-Bis(3-cloropropoxi)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

Se preparó y purificó usando EtOAc al 30 %/hexano como eluyente de cromatografía.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,75 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,82 (t, 4H), 2,30 (m, 4H).

20 5-(4-clorobutoxi)-6-(3-cloropropoxi)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida y

6-(4-clorobutoxi)-5-(3-cloropropoxi)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

La purificación se completó por cromatografía usando el sistema Isco CombiFlash Companion (4 g, columna, EtOAc del 10 % al 100 %/hexano durante 30 volúmenes de columna; caudal = 18 ml/min; el producto deseado se eluye a EtOAc al 68 %/hexano).

Isómero principal (0,2066 g): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,81 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,27 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,08 (m, 4H).

Isómero menor (0,0657 g): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,79 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,22 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,71 (t, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,06 (m, 4H).

30 5,6-Bis(2-cloroetoxi)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,29 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,25 (m, 4H), 3,80 (m, 4H); EM m/z 291 (M+1).

35 5,6-bis(2-cloroetoxi)-4,7-difluoro-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,85 (m, 1H), 4,4 (m, 4H), 3,80 (m, 4H); EM m/z 407 (M+1).

40 5,6-bis(2-cloroetoxi)-3-metil-4,7-difluoro-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

La purificación se completó por cromatografía usando el sistema Biotage Horizon (columna 25M, EtOAc del 10 % al 100 %/hexano en 10 volúmenes de columnas; caudal = 25 ml/min) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 4,49 (t, 2H), 4,42 (t, 2H), 3,90 (t, 4H), 2,78 (s, 3H).

45 5,6-bis(2-cloroetoxi)-3-etil-4,7-difluoro-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

Purificado por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano = 2/3).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 4,50 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,24 (c, 2H), 1,36 (t, 3H).

50 5,6-bis(2-cloroetoxi)-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

La purificación se completó por cromatografía usando el sistema Isco CombiFlash Companion (12 g, columna, EtOAc del 5 % al 100 %/hexano durante 12 min.; caudal = 30 ml/min; el producto deseado se eluye a EtOAc al 65 %/hexano).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,49 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,37 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 2,61 (s, 3H).

55 4-cloro-5-(2-cloroetoxi)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, d<sub>6</sub>-acetona) δ (ppm): 7,98 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,17 (s, 2H), 4,52 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H).

60 7-cloro-5-(2-cloroetoxi)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,86 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 4,39 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 5,1 Hz, 2H).

65 5-(2-cloroetoxi)-7-fluoro-3-metil-benzotiofeno-2-sulfonamida

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, d<sub>6</sub>-acetona) δ (ppm): 7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,06 (dd, J = 11,2 Hz, 2,1 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H).

65 5,6-bis(3-cloropropoxi)-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,45 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,25 (m, 4H), 3,85 (m, 4H), 2,65 (s, 3H); 2,3 (m, 4H); EM m/z 412 (M+1).

5,6-bis(3-cloroproxi)-3-etil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

Purificado por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano = 2/3).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,45 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,22 (m, 4H), 3,82 (m, 4H), 3,20 (c, 2H), 2,30 (m, 4H), 1,30 (t, 3H).

5,6-bis(3-cloroproxi)-4,7-difluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4,4 (dos t, 4H), 3,85 (m, 4H); 2,8 (s, 3H), 2,3 (m, 4H); EM m/z 448 (M+1).

5,6-bis(3-cloroproxi)-4,7-difluoro-3-etil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

Purificado por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano = 2/3).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 4,40 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,22 (c, 2H), 2,26 (m, 4H), 1,36 (t, 3H).

5,6-bis(3-cloroproxi)-4,7-difluoro-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,9 (d, 1H), 4,24 (m, 4H), 3,85 (m, 4H); 2,2 (m, 4H); EM m/z 434 (M+1).

6-[[triiisopropilsilil]oxi]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,86 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,08 (s, 2H), 1,35 (m, 3H), 1,18 (d, 18).

5-vinil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,03-8,00 (m, 2H); 7,87-7,85 (s a, 3H); 7,67 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H); 6,83 (dd, J = 17,6, 11,0, 1H); 5,93 (d, J = 17,6, 1H); 5,33 (d, J = 11,0, 1H).

#### PROCEDIMIENTO C. 4,7-DICLORO-5-METIL-1-BENZOTIOFENO-2-SULFONAMIDA

A una solución agitada de diisopropilamina (2,04 ml, 14,6 mmol, 1,30 equiv.) en tetrahydrofurano anhidro (50 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente *n*-butilitio (6,3 ml, 16 mmol, 1,4 equiv.). Después de agitar durante 30 min, esta solución se transfirió mediante una cánula a una solución agitada de 4,7-dicloro-5-metil-1-benzotiofeno (2,43 g, 11,2 mmol, 1 equiv.) en tetrahydrofurano anhidro (200 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -40 °C, se puso en una atmósfera de SO<sub>2</sub> y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. El SO<sub>2</sub> se retiró y la mezcla de reacción se concentró. La sal de 4,7-dicloro-5-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonato de litio se trituró en una mezcla de acetato de etilo y hexano, se retiró por filtración, se aclaró con hexano y se secó a alto vacío. El sólido se suspendió en diclorometano (200 ml) y se trató con *N*-clorosuccinimida (1,72 g, 12,9 mmol, 1,15 equiv.). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se disolvió en acetona (150 ml), se trató con hidróxido de amonio (15 ml) durante 1 hora, se concentró y se secó a alto vacío. El sólido resultante se trituró en diclorometano, se retiró por filtración, se aclaró con diclorometano y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,07 (s a, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 2,49 (s, 3H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 53

[[5-[[TRIIISOPROPILSILIL]OXI]METIL]-TIENO[3,2-*b*]TIEN-2-IL)-SULFONIL]CARBAMATO DE TERC-BUTILO

Etapa A: A una mezcla agitada de 5-formiltieno[3,2-*b*]tiofeno-2-sulfonamida (0,57 g, 2,3 mmol), preparada de acuerdo con Prugh *et al.*, J. Med. Chem., 1991, 34, 1805-1818, en THF destilado (6 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se le añadió trietilamina (0,64 ml, 4,6 mmol), seguido de Boc<sub>2</sub>O (0,75 g, 3,5 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. Después de agitar durante 5 h, la reacción se volvió una solución homogénea. La reacción se interrumpió con HCl 2 N a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el producto que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa B: El residuo en bruto se disolvió en MeOH/THF (1:1, 6 ml) y se enfrió a 0 °C. A la solución de reacción en agitación se le añadió NaBH<sub>4</sub> (0,17 g, 4,6 mmol). Después de agitar durante 2 h, la reacción se interrumpió con HCl 2 N frío, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el producto en bruto.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,99 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 1,43 (s, 9H).

Etapa C: A una solución agitada del residuo en bruto de la Etapa B en DMF anhidra (6 ml) a 0 °C se le añadió base de Hunig (0,80 ml, 4,6 mmol) y TIPSCI (0,73 ml, 3,5 mmol). Después de la adición de los reactivos, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (40/10/1 de CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH conc.). Se añadieron 0,4 ml más de base de Hunig y 0,37 ml de TIPSCI a la mezcla de reacción para llevarla a término. La mezcla de reacción se agitó durante 17,5 h más y se repartió entre EtOAc y HCl 2 N frío. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La

purificación por cromatografía usando el sistema Biotage Horizon (cartucho 25M; EtOAc del 0 % al 100 %/hexano en 10 volúmenes de columnas; caudal = 25 ml/min) proporcionó el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido.

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,00 (s, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,20 (m, 3H), 1,08 (s, 18H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 54

[[5-[[[TRIISOPROPILSILIL]OXI]METIL]-TIENO[2,3-*b*]TIEN-2-IL)-SULFONIL]CARBAMATO DE *TERC*-BUTILO

10 Etapa A: Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 44, Etapa A, se convirtió 5-(aminosulfonyl)tieno[2,3-*b*]tiofeno-2-carboxilato de metilo (0,1579 g, 0,57 mmol), preparado de acuerdo con Prugh *et al.*, J. Med. Chem., 1991, 34, 1805-1818, en la sulfonamida protegida con Boc y se usó sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9,11 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,40 (9H).

15 Etapa B: A una solución agitada del producto obtenido en la Etapa A (0,57 mmol) en éter anhidro (5 ml) se le añadió una solución 1 M de LAH en éter (1,1 ml, 1,1 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 17 h. Se añadieron 0,5 ml más de LAH a la reacción para llevarla a término. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con HCl 2 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El material en bruto se usó como tal en la siguiente reacción.

20 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,94 (s, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 1,46 (9H).

Etapa C: Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 44, Etapa C, el producto obtenido de la Etapa B (0,57 mmol) se convirtió en el producto deseado. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,00 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 1,46 (9H), 1,20 (m, 3H), 1,13 (s, 18H).

25

#### EJEMPLO PREPARATIVO 55

PROCEDIMIENTO A. [(5-METIL-1-BENZOTIEN-2-IL)-SULFONIL]CARBAMATO DE *TERC*-BUTILO

30 A una solución agitada de 5-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida (2,0 g, 8,8 mmol, 1 equiv.) en diclorometano anhidro (30 ml) a temperatura ambiente se le añadió 4-(dimetilamino)piridina (108 mg, 0,88 mmol, 0,10 equiv.), seguido de trietilamina (1,35 ml, 9,68 mmol, 1,10 equiv.) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,02 g, 9,24 mmol, 1,05 equiv.). Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró y se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml), seguido de diclorometano (100 ml). Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/diclorometano, 1:1) proporcionó el producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 11,95 (s a, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

40 PROCEDIMIENTO B. [(5-MORFOLINOMETIL)-1-BENZOTIEN-2-IL)SULFONIL]CARBAMATO DE *TERC*-BUTILO

A una solución agitada de la sulfonamida (1,38 g, 4,42 mmol, 1 equiv.) en diclorometano anhidro (30 ml) a temperatura ambiente se le añadió 4-(dimetilamino)piridina (54 mg, 0,44 mmol, 0,10 equiv.), seguido de trietilamina (0,68 ml, 4,9 mmol, 1,1 equiv.) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,17 g, 5,08 mmol, 1,15 equiv.). Después de 5 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol/diclorometano/hidróxido de amonio, de 5:94:1 a 49:49:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

45 EM m/z 413 (M+1).

50 Utilizando los procedimientos anteriores, se prepararon los siguientes compuestos:

5-vinilbenzo[*b*]tiofeno-2-ilsulfonilcarbamato de *terc*-butilo

Se usó en bruto en la siguiente reacción.

55 {[4,7-dicloro-5-metil-1-benzotiofeno-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,01 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

{[4-cloro-5-(2-cloroetoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo

60 Se preparó después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,00 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 4,50 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,0 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

{[7-cloro-5-(2-cloroetoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo

65 Se preparó después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente.

## ES 2 543 842 T3

- RMN <sup>1</sup>H(500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,42 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).
- {{5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo  
 5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,04 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 1,44 (s, 9H); EM m/z 420 (M+1).
- {{5-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo  
 Se preparó en forma de una espuma.  
 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,0 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 4,2 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 2,3 (m, 2H), 1,5 (s, 9H).  
 {{5-[3,4-bis(3-cloropropoxi)fenil]tiofen-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo  
 Se preparó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  
 10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,70 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 2,22 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).
- 15 {{5-[3,4-bis(3-cloropropoxi)-2-metilfenil]tiofen-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo  
 Se preparó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,78 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,82 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).
- 20 {{5-[4,5-bis(3-cloropropoxi)-2-metilfenil]tiofen-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo  
 Se preparó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,78 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,80 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).
- 25 {{5,6-bis(4-Clorobutoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo  
 Se preparó después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente.  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,00 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,18 (m, 4H), 3,72 (t, 4H), 2,15 (m, 8H), 1,40 (s, 9H).  
 30 {{5,6-bis(3-cloropropoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo  
 Se preparó después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente.  
 35 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,95 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,84 (t, 4H), 2,30 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).
- 40 {{5,6-bis(3-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo  
 Se preparó con un rendimiento de >90 %, en forma de un aceite incoloro.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,0 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,4 (m, 4H), 3,90 (m, 4H).
- 45 {{5,6-bis(2-cloroetoxi)-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,1 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 4,5 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 3,85 (m, 4H), 1,5 (s, 9H).
- 45 {{5,6-bis(3-cloropropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,5 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,25 (t, 4H), 3,8 (c, 4H); 2,7 (s, 3H), 2,4 (m, 4H), 1,4 (s, 9H).
- 50 {{5,6-bis(3-cloropropoxi)-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo  
 Purificado por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 0,5/9,5).  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,50 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,25 (m, 4H), 3,82 (m, 4H), 3,20 (c, 2H), 2,30 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (t, 3H).
- 55 {{5,6-bis(3-cloropropoxi)-4,7-difluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4,4 (dos t, 4H), 3,82 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,3 (m, 4H), 1,5 (s, 9H).
- 60 {{5,6-bis(2-cloroetoxi)-4,7-difluoro-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 4,50 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,28 (c, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (t, 3H).
- 60 {{5,6-bis(3-cloropropoxi)-4,7-difluoro-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 4,42 (t, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,28 (c, 2H), 2,26 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (t, 3H).
- 65 {{5,6-bis(3-cloropropoxi)-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,1 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 4,4 (dos t, 4H), 3,82 (t, 4H), 2,25 (m, 4H), 1,5 (s, 9H).
- 65 {{6-[trisisopropilsilil]oxi]-1-benzotien-2-il]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,02 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,32 (m, 3H), 1,15 (d; 18); EM m/z 508 (M+23).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 56

### 5 PROCEDIMIENTOS GENERALES PARA SULFONILCARBAMATOS DE DIALCOXIFOSFORILMETILO.

#### PROCEDIMIENTO A. {{{(TERC-BUTOXICARBONIL)}(5-METIL-1-BENZOTIEN-2-IL)SULFONIL}AMINO}METIL}FOSFONATO DE DIETILO

10 A una solución agitada de [(5-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]carbamato de *tert*-butilo (2,6 g, 7,9 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidroximetilfosfonato de dietilo (1,4 ml, 9,5 mmol, 1,2 equiv.) seguido de trifetilfosfina (2,5 g, 9,5 mmol, 1,2 equiv.) y azodicarboxilato de diisopropilo (2,03 ml, 10,3 mmol, 1,30 equiv.). Después de 24 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con hidróxido sódico acuoso (1 N, 100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/diclorometano 8:92 a 1:9), después se purificó de nuevo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano: 3:7 a 1:1) seguido de secado a alto vacío para proporcionar el producto.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,22 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,41 (ddd, J = 8,4, 1,6, 0,5 Hz), 4,21 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 4,03 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,22 (t, J = 10,8 Hz, 6H); EM m/z 378 (M+1-Boc).

#### PROCEDIMIENTO B. {{{(TERC-BUTOXICARBONIL)}(5-(MORFOLIN-4-IL-METIL)-1-BENZOTIEN-2-IL)SULFONIL}AMINO}METIL}FOSFONATO DE DIETILO

25 A una solución agitada de [(5-morfolinometil)-1-benzotien-2-il)sulfonil]carbamato de *tert*-butilo (1,57 g, 3,81 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano anhidro (16 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidroximetilfosfonato de dietilo (0,68 ml, 4,2 mmol, 1,1 equiv.) seguido de trifetilfosfina (1,2 g, 4,6 mmol, 1,2 equiv.) y azodicarboxilato de dietilo (0,78 ml, 4,9 mmol, 1,3 equiv.). Después de 18 h, se añadió *N,N*-dimetilformamida (9 ml), seguido de más cantidades de trifetilfosfina (0,30 g, 1,1 mmol, 0,30 equiv.) y azodicarboxilato de dietilo (0,60 ml, 3,8 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 30 °C, se agitó durante 24 h más, después se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/diclorometano: 1:1 a metanol/diclorometano: 1:9) después se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título.

30 EM m/z 563 (M+1).

#### PROCEDIMIENTO C. PREPARACIÓN DE (4,7-DICLORO-5-METIL-1-BENZOTIEN-2-IL)-SULFONIL((DIMETOXI FOSFORIL)METIL)CARBAMATO DE *TERC*-BUTILO

40 A una solución agitada del carbamato (820 mg, 2,07 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidroximetilfosfonato de dimetilo (350 mg, 2,48 mmol, 1,20 equiv.), seguido de trifetilfosfina (1,1 g, 4,1 mmol, 2,0 equiv.) y azodicarboxilato de dietilo (0,70 ml, 4,4 mmol, 2,1 equiv.). Después de 48 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con hidróxido sódico (1 N, 100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/diclorometano: 4:96) después se secó a alto vacío para proporcionar el producto.

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,26 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,33 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,49 (s, 9H); EM m/z 540 (M + Na) [isótopo principal].

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

50 5-vinil-1-benzotien-2-il)-sulfonil((dimetoxifosforil)metil)carbamato de *tert*-butilo  
El producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo al 65 %/hexanos) para proporcionar el producto, contaminado con algo de óxido de trifetilfosfina y se usó como tal en la siguiente reacción.

#### 55 PROCEDIMIENTO D. PREPARACIÓN DE {{{[5,6-BIS(2-CLOROETOXI)-1-BENZOTIEN-2-IL]-SULFONIL}(TERC-BUTOXICARBONIL)AMINO}METIL}FOSFONATO DE DIETILO

60 La *N*-Boc sulfonamida (2,54 g, 5,4 mmol), resina de trifetilfosfina (7,2 g, 3 equiv.) e hidroximetilfosfonato de dietilo (2,5 ml, 3 equiv.) se combinaron y se agitaron en THF anhidro. La mezcla agitada se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (4,3 ml, 3 equiv.) durante un periodo de 0,2 h. La solución de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, los componentes volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (EA/Hex = 1:2, seguido de MeOH al 3 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el producto que estaba contaminado con una pequeña cantidad de hidroximetilfosfonato de dietilo.

65 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,0 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 4,3 (m, 4H), 4,25 (d, 2H), 4,1 (m, 4H), 3,85 (m, 4H), 1,4 (s, 9H), 1,3 (t, 6H).



{{[5,6-bis(3-cloropropoxi)-3-etil-1-benzotien-2-il]-sulfonil}(terc-butoxicarbonil)amino]metil}fosfonato de dietilo  
Purificado por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano = 3/7).

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,50 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,20 (m, 8H), 3,85 (d, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,10 (c, 2H), 2,30 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,30 (m, 9H); EM m/z 576 (M-100).

{{[4,7-difluoro-5,6-bis(3-cloropropoxi)-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil}(terc-butoxicarbonil)amino]metil}fosfonato de dietilo

10 Purificado por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano = 3/7).  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 4,40 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,30 (m, 8H), 3,85 (d, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,14 (c, 2H), 2,42 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (m, 9H); EM m/z 712 (M-100).

((terc-butoxicarbonil)[5-[[triiisopropilsilil]oxi]metil]-tieno[3,2-b]tien-2-il)-sulfonil]amino]metil}fosfonato de dietilo

15 La purificación usando el sistema Biotage Horizon (cartucho 25S; EtOAc del 0 % al 100 %/hexano en 10 volúmenes de columna; caudal = 25 ml/min) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo pálido que solidificó por completo después de un periodo de reposo.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,10 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,31 (d, 2H), 3,82 (s, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,20 (m, 3H), 1,13 (s, 18H).

((terc-Butoxicarbonil)[5-[[triiisopropilsilil]oxi]metil]-tieno[2,3-b]tien-2-il)-sulfonil]amino]metil}fosfonato de dietilo

20 La purificación se completó mediante dos cromatografías de placa de gel de sílice (1000 micrómetros, con 40/10/1 de CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH conc., 2X con EtOAc al 50 %/hexanos). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,03 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,32 (d, 2H), 3,82 (d, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,20 (m, 3H), 1,14 (s, 18H).

{{(terc-Butoxicarbonil)[6-[[triiisopropilsilil]oxi]-1-benzotien-2-il]sulfonil]-amino]metil}fosfonato de dietilo

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,09 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 4,20 (cuadruplete, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (t, 6H), 1,32 (m, 3H), 1,16 (d, 18); EM m/z 636 (M+1).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 57

30 CCOC(=O)C1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)N(C)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100  
DE DIMETILO

35 A una solución agitada del producto obtenido del Ejemplo Preparativo anterior (1,4515 g, 2,3 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C se le añadió una solución 1 M de TBAF en THF (2,5 ml, 2,5 mmol). Después de agitar durante 10 min, la mezcla de reacción estaba completa según se indicó por TLC (EtOAc al 50 %/hexano). La reacción se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía usando el sistema Biotage Horizon (cartucho 25S; EtOAc del 0 % al 100 %/hexanos en 10 volúmenes de columna; caudal = 25 ml/min) proporcionó el compuesto deseado en

40 forma de un aceite incoloro que solidificó por completo después de un periodo de reposo.  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,12 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 4,96 (d a, 2H), 4,31 (d, 2H), 3,82 (s, 6H), 1,45 (s, 9H).

Utilizando el procedimiento anterior se preparó el siguiente compuesto:

45 CCOC(=O)C1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)N(C)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100  
de dimetilo

La purificación se completó mediante cromatografía de placa del gel de sílice (1000 micrómetros, EtOAc al 50 %/hexanos).

50 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,00 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,29 (d, 2H), 3,80 (d, 6H), 1,45 (s, 9H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 58

55 CCOC(=O)C1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)N(C)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100  
DE DIMETILO

60 A una solución agitada del producto obtenido a partir del Ejemplo anterior (0,3859 g, 0,82 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (4 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió trietilamina (0,17 ml, 1,2 mmol), seguido de MsCl (0,095 ml, 1,2 mmol). Después de agitar durante 1,5 h, se añadieron 0,17 ml más de trietilamina y 0,095 ml de MsCl a la mezcla de reacción para llevarla a término. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 22 h a 0 °C y después se calentó a 12 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y HCl 2 N/hielo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo claro que solidificó después de almacenamiento a -20 °C durante 48 h.

65 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,14 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,31 (d, 2H), 3,82 (d, 6H), 1,46 (s, 9H).

Utilizando el procedimiento anterior se preparó el siguiente compuesto:

[[[(*terc*-butoxicarbonil){5-(clorometil)tieno[2,3-*b*]-tien-2-il]-sulfonil}amino]metil]fosfonato de dimetilo

El aceite de color amarillo pálido en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

5 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,05 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,80 (d, 6H), 1,45 (s, 9H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 59

10 {{{(TERC-BUTOXICARBONIL)[(5-[(3-CLOROPROPIL)TIO]METIL)TIENO[3,2-*b*]TIEN-2-IL)-SULFONIL}AMINO}METIL]FOSFONATO DE DIMETILO

A una solución en agitación enfriada con nitrógeno del producto obtenido a partir del Ejemplo anterior (0,0759 g, 0,19 mmol) en acetona (1,0 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,1913 g, 0,56 mmol), seguido de 3-cloropropanotiol (0,020 ml, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y HCl 2 N/hielo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en placa de gel de sílice (1000 micrómetros, EtOAc al 50 %/hexano) para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,10 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,82 (d, 6H), 3,64 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); EM m/z 564 (M+1).

#### 20 EJEMPLO PREPARATIVO 60

PREPARACIÓN DE {{{(TERC-BUTOXICARBONIL){6-(4-CLOROBUTOXI)-1-BENZOTIEN-2-IL}SULFONIL}AMINO}METIL]FOSFONATO DE DIETILO

25 A una solución en DMF anhidra (1 ml) de {{{(terc-butoxicarbonil){6-[(triisopropilsilil)oxi]-1-benzotien-2-il}sulfonil}amino]metil]fosfonato de dietilo (1,0 g, 1,57 mmol) se le añadió 1-bromo-4-clorobutano (0,81 g, 4,72 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M (1,88 ml, 1,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con agua y después con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una elusión en gradiente (EtOAc al 33 %-hexanos a EtOAc al 50 %-hexanos) para dar un aceite incoloro.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,09 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,32 (d, 2H), 4,32 (d, 2H), 4,19 (quintuplete, 4H), 4,12 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (t, 6H); EM m/z 570 (M+1).

#### 35 EJEMPLO PREPARATIVO 61

### PROCEDIMIENTOS GENERALES PARA LOS ÁCIDOS Y ÉSTERES SULFONAMIDOMETIL-FOSFÓNICOS

40 PROCEDIMIENTO A. PREPARACIÓN DE ÁCIDO [{{{[5-(MORFOLIN-4-IL-METIL)-1-BENZOTIEN-2-IL]-SULFONIL}AMINO}METIL]FOSFÓNICO

45 A una solución agitada de {{{(terc-butoxicarbonil){5-(morfolin-4-il-metil)-1-benzotien-2-il}sulfonil}amino}metil]fosfonato de dietilo (1,52 g, 2,70 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano anhidro (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió bromotrimetilsilano (1,07 ml, 8,10 mmol, 3,0 equiv.). Después de 18 h, se añadió otra porción de bromotrimetilsilano (0,80 ml, 6,1 mmol, 2,3 equiv.) y la agitación se continuó durante 5 h más. Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró. El residuo se disolvió en metanol, se agitó a temperatura ambiente durante 2 h después se evaporó metanol; el residuo se disolvió en acetato de etilo, se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,35 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,95-3,55 (m, 4H), 3,25-3,05 (m, 4H), 3,00 (dd, J = 13,2, 6,0 Hz, 2H); EM m/z 507 (M+1).

55 PROCEDIMIENTO B. PREPARACIÓN DE ÁCIDO [{{{[5-(2-CLOROETOXI)-1-BENZOTIEN-2-IL]-SULFONIL}AMINO}METIL]FOSFÓNICO

60 Etapa 1. A una solución agitada de 5-(2-cloroetoxi)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida (1,68 g, 5,76 mmol) en una mezcla 3:2 de anhídrido acético (6,8 ml) y ácido acético glacial (4,2 ml) se le añadió *para*-formaldehído. La suspensión resultante se calentó a 75 °C durante 2,5 h o hasta que se consumió todo el *para*-formaldehído. A la solución resultante, se le añadió trimetilsililfosfito y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró al vacío para dar un aceite con exceso de peso (2,4 g) que contenía una mezcla 5:1 de anhídrido del ácido [{{{[5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il}sulfonil}amino]metil]fosfónico y ácido [{{{[5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il}sulfonil}amino]metil]fosfónico. La mezcla se usó como tal. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,85 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H) menor, 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H) mayor, 7,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H) menor,

65

7,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H) mayor, 7,19 (dd, J = 2,3, 8,8 Hz, 1H) menor, 7,17 (dd, J = 2,3, 8,8 Hz, 1H) mayor 4,32-4,28 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,42 (d a, 2H); EM m/z 386 (M+1).

5 Etapa 2. La mezcla de productos obtenida en la etapa anterior se disolvió en cloruro de metileno anhidro (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente con bromuro de trimetilsililo (1,67 ml, 57,6 mmol) durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno-metanol (1:1) y se agitó durante 1 h. La solución se concentró al vacío y se secó al vacío. El residuo en bruto se trituró con cloruro de metileno (5 ml) para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se recogió, se lavó con cloruro de metileno (1 ml) y se secó al vacío para dar 1,31 g de residuo que se disolvió en MeCN acuoso al 10 % y se purificó por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando una columna C<sub>18</sub> de fase inversa para proporcionar, después de liofilización, 1,27 g de ácido

10 [([5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino]metil]fosfónico.  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,84 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H) 7,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 13,5 Hz, 2H); EM m/z 386 (M+1).

15 PROCEDIMIENTO C. PREPARACIÓN DE ÁCIDO [([4-CLORO-5-(2-CLOROETOXI)-1-BENZOTIEN-2-IL]SULFONIL)-AMINO]METIL]FOSFÓNICO.

Etapa 1. Usando la etapa 1 del Ejemplo anterior, se obtuvieron una mezcla 3:1 de anhídrido del ácido [([4-cloro-5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino]-metil]fosfónico, ácido [([4-cloro-5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino]metil]fosfónico y 10 % de subproductos de *N*-acetilo, que se usaron como tales en la siguiente etapa.

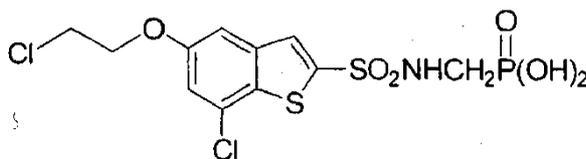
Etapa 2. Usando la mezcla en bruto obtenida en la etapa anterior y empleando las condiciones de la etapa 2 del Ejemplo anterior, se obtuvo una mezcla de los ácidos fosfónicos correspondientes que se usó como tal en la siguiente etapa.

25 producto de NAc: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H) 7,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,29 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H); EM m/z 461 (M+1).

Etapa 3. La mezcla de productos en bruto obtenida en la etapa anterior se disolvió en metanol y se agitó con carbonato potásico a temperatura ambiente durante 18 h. La suspensión se filtró y el filtrado resultante se evaporó. El residuo se disolvió en MeCN acuoso al 10 % y se purificó por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando una columna C<sub>18</sub> de fase inversa para proporcionar, después de liofilización, ácido [([4-cloro-5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino]-metil]fosfónico.

30 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,95 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,1 Hz, 1H) 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,29 (d, J = 13,5 Hz, 2H); EM m/z 420 (M+1).

35 Usando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:



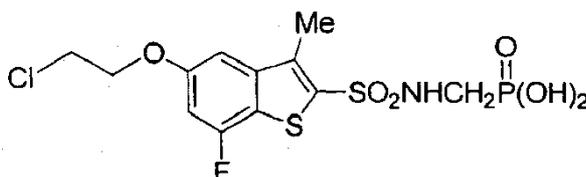
40 Etapa 1. Se obtuvieron una mezcla 3:1 de anhídrido [([7-cloro-5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino]-metil]fosfónico, ácido [(acetil{[7-cloro-5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil)amino]metil]fosfónico y subproductos de *N*-acetilo. La mezcla en bruto se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2. Se obtuvo Una mezcla de ácido [([7-cloro-5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino]-metil]fosfónico y [([7-cloro-5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil)-*N*-acetilamino]metil]fosfónico (20 %). La mezcla en bruto se usó como tal en la siguiente etapa.

45 producto de NAc: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,20 (s, 1H), 7,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,27 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H); EM m/z 463 (M+1).

Etapa 3. Se obtuvo ácido [([7-cloro-5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino]metil]fosfónico.

50 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,88 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 4,30 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,24 (d, J = 13,5 Hz, 2H); EM m/z 421 (M+1).



55

Etapa 1. Se obtuvo una mezcla 5:1 de anhídrido [([7-fluoro-5-(2-cloroetoxi)-3-metil-benzotien-2-il]sulfonyl)-amino]metilfosfónico y anhídrido [([7-fluoro-5-(2-cloroetoxi)-3-metil-benzotien-2-il]sulfonyl)amino]metilfosfónico, junto con los subproductos de *N*-acetilo. La mezcla en bruto se usó como tal en la siguiente etapa.

- 5 Etapa 2. Se obtuvo una mezcla de ácido [([7-fluoro-5-(2-cloroetoxi)-3-metil-benzotien-2-il]sulfonyl)-amino]metilfosfónico y ácido [([7-fluoro-5-(2-cloroetoxi)-3-metil-benzotien-2-il]sulfonyl)*N*-acetilamino]metilfosfónico (20 %). La mezcla en bruto se usó como tal en el siguiente ejemplo.

Etapa 3. Se obtuvo ácido [([7-fluoro-5-(2-cloroetoxi)-3-metil-benzotien-2-il]sulfonyl)amino]metilfosfónico.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,2, 2,1 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H); EM m/z 418 (M+1).

PROCEDIMIENTO D. PREPARACIÓN DE ÁCIDO [([5,6-BIS(2-CLOROETOXI)-1-BENZOTIEN-2-IL]SULFONIL)AMINO]METILFOSFÓNICO

- 15 A una solución agitada de la sulfonamida (0,52 g, 1,39 mmol) en 6 ml de Ac<sub>2</sub>O/AcOH (2:1) se le añadió paraformaldehído (51 mg, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C hasta que todo el sólido se disolvió y después se añadió P(OTMS)<sub>3</sub> (0,49 ml, 1,05 equiv.). La solución homogénea se calentó a 110 °C durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano a temperatura ambiente y se añadió TMSBr (1,8 ml, 8 equiv.). La mezcla se dejó durante una noche y los volátiles se retiraron por evaporación. El residuo oleoso así obtenido se disolvió en MeOH y se agitó con 5 equivalentes de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró, se neutralizó con HCl diluido y se purificó por HPLC para dar el producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,8 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,4 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 3,25 (d a, 2H); EM m/z 464 (M+1).

- 25 Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

ácido [([6-(4-clorobutoxi)-5-(3-cloropropoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonyl)amino]metilfosfónico

- 30 El isómero menor, obtenido a partir del Ejemplo Preparativo 43, Procedimiento B., (0,0657 g, 0,16 mmol) se elaboró para dar su ácido fosfónico correspondiente. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,79 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,02 (m, 4H); EM m/z 506 (M).

ácido [([5,6-bis(2-cloroetoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonyl)amino]metilfosfónico

- 35 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,52 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,39 (m, 4H), 3,92 (m, 4H), 3,03 (d, 2H), 2,65 (s, 3H).

ácido [([5,6-bis(2-cloroetoxi)-3-metil-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonyl)amino]metilfosfónico

- 40 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 4,50 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,22 (d, 2H), 2,80 (s, 3H); EM m/z 528 (M+1).

PROCEDIMIENTO E. PREPARACIÓN DE ÁCIDOS [([5-(CLOROMETIL) Y 5-(BROMOMETIL)TIENO-[3,2-*b*]TIEN-2-IL]-SULFONIL)AMINO]METILFOSFÓNICOS

El residuo en bruto del Ejemplo 49 (0,0593 g, 0,15 mmol) se disolvió y se agitó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) y se trató con TFA (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se concentró al vacío. A una solución agitada del residuo resultante en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se le añadió TMSBr (0,13 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se detuvo y se agitó a temperatura ambiente durante 19 h antes de interrumpir la reacción con MeOH. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, después se concentró al vacío. La purificación se completó triturando el residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x) y aislando el sólido insoluble resultante por centrifugación.

- 45 Cl: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,89 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,23 (d, 2H); EM m/z 362 (M+1).  
50 Br: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,87 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,23 (d, 2H); EM m/z 408 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

ácido [([5-((3-cloropropil)tio)metil]tieno[3,2-*b*]tien-2-il]sulfonyl)amino]metilfosfónico

- 55 Se preparó en forma de un sólido de color blanquecino.  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,87 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,24 (d, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,02 (m, 2H); EM m/z 436 (M+1).

ácido [([5-(clorometil)tieno[2,3-*b*]tien-2-il]sulfonyl)amino]metilfosfónico

- 60 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,76 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,20 (d, 2H); EM m/z 326 (M-35).

PROCEDIMIENTO F. PREPARACIÓN DE [([5,6-BIS(2-CLOROETOXI)-1-BENZOTIEN-2-IL]-SULFONIL)AMINO]METILFOSFONATO DE DIETILO

- 65 A una solución agitada del *N*-Boc-fosfonato en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C se le añadió gota a gota TFA y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> para inactivar el exceso de TFA. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se

combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice produjo el producto.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,8 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,6 (m, 1H), 4,4 (m, 4H), 4,2 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 3,4 (dd, 2H), 1,4 (t, 6H).

5

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

La cromatografía en columna de [[{5-vinil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino]metil]fosfonato de dimetilo (eluyente acetato de etilo al 75 %/hexanos) produjo el producto (2,0 g, 5,5 mmol, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido de color blanco, contaminado con algo de óxido de trifenilfosfina. NOTA: después de un periodo de reposo en la fase sólida a temperatura ambiente, este compuesto se descompuso lentamente en un sólido insoluble de color blanco (¿polimérico?). Por tanto, este se almacenó en una solución de acetato de etilo a -20 °C y se concentró inmediatamente antes de su uso.

10

15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,64 (s, 1H); 8,08-8,01 (m, 3H), 7,73 (dd, J = 8,6, 1,8, 1H); 6,87 (dd, J = 17,6, 11,0, 1H); 5,95 (d, J = 17,0, 1H); 5,35 (d, J = 10,9, 1H); 3,65 (d, J = 10,8, 6H); 3,37 (d, J = 12,1, 2H).

[[{6-(4-clorobutoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino]metil]fosfonato de dietilo

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,84 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,18 (cuadruplete, 4H), 4,12 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,41 (dd, 2H), 2,08 (m, 4H), 1,37 (t, 6H); EM m/z 470 (M+1).

20

[[{5,6-bis(4-clorobutoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino]metil]fosfonato de dietilo

Se preparó y se usó como tal para la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,80 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,16 (m, 8H), 3,70 (m, 4H), 3,40 (d, 2H), 2,00 (m, 8H), 1,32 (t, 6H); EM m/z 576 (M).

25

[[{5,6-bis(3-cloropropoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino]metil]fosfonato de dietilo

Se preparó y purificó usando MeOH al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como el eluyente de cromatografía.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,82 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,24 (c, 4H), 4,18 (m, 4H), 3,82 (t, 4H), 3,20 (d, 2H), 2,30 (m, 4H), 1,32 (t, 6H); EM m/z 548 (M).

30

[[{5,6-bis(3-cloropropoxi)-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino]metil]-fosfonato de dietilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,45 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,20 (m, 4H), 4,10 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,40 (d, 2H), 3,18 (c, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,25 (m, 9H); EM m/z 576 (M).

35

[[{7-cloroetoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino]metil]fosfonato de dietilo

Se preparó y purificó usando MeOH al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como el eluyente de cromatografía.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,40 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,40 (t, 2H), 4,15 (m, 4H), 3,96 (t, 2H), 3,48 (d, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,28 (t, 6H); EM m/z 490 (M).

40

[[{4-cloroetoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino]metil]fosfonato de dietilo

Se preparó en bruto y se usó como tal en la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,82 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 4,40 (t, 4H), 4,1 (t, 4H), 3,9 (t, 2H), 3,42 (d, 2H), 3,0 (s, 3H), 1,25 (t, 6H).

45

[[{5,6-bis(3-cloropropoxi)-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino]metil]-fosfonato de dietilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,9 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 4,35 (dos t, 4H), 4,2 (m, 4H), 3,8 (m, 4H), 3,4 (dd, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,35 (t, 6H); EM m/z 584 (M+1).

50

[[{5,6-bis(3-cloropropoxi)-4,7-difluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino]metil]fosfonato de dietilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4,35 (m, 4H), 4,2 (m, 4H), 3,8 (m, 4H), 3,4 (d, 2H), 2,8 (s, 3H), 2,25 (m, 4H), 1,4 (t, 6H); EM m/z 584 (M+1).

55

[[{5,6-bis(2-cloroetoxi)-4,7-difluoro-3-etil-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino]metil]fosfonato de dietilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 4,54 (t, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,18 (m, 4H), 3,90 (m, 4H), 3,50 (d, 2H), 3,25 (c, 2H), 1,30 (m, 9H); EM m/z 584 (M).

60

[[{5,6-bis(3-cloropropoxi)-4,7-difluoro-3-etil-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino]metil]fosfonato de dietilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 4,40 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,20 (m, 8H), 3,88 (m, 4H), 3,50 (d, 2H), 3,25 (c, 2H), 2,28 (m, 4H), 1,30 (m, 9H); EM m/z 612 (M).

[[{5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]sulfonil}amino]metil]-fosfonato de dietilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,04 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,92 (t, 2H), 3,70 (d, 2H), 1,40 (t, 6H); EM m/z 471 (M+1).

65

[[{5-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]sulfonil}amino]metil]-fosfonato de dietilo

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,95 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,64 (m a, 1H), 4,24 (m, 6H), 3,8 (t, 2H), 3,7 (dd, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,4 (t, 6H).

{{[5-[3,4-bis(3-cloropropoxi)fenil]tiofen-2-il]sulfonil}amino}metil}-fosfonato de dietilo

Se preparó y se usó como tal en la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,60 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,20 (m, 8H), 3,80 (m, 4H), 3,40 (d, 2H), 2,22 (m, 4H), 1,36 (m, 6H).

{{[5-[3,4-bis(3-cloropropoxi-2-metilfenil]tiofen-2-il]sulfonil}amino}metil}-fosfonato de dietilo

Se preparó y se usó como tal en la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,60 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,20 (m, 8H), 3,82 (m, 4H), 3,40 (d, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (m, 4H), 1,36 (m, 6H).

{{[5-[4,5-bis(3-cloropropoxi-2-metilfenil]tiofen-2-il]sulfonil}amino}metil}-fosfonato de dietilo

Se preparó y se usó como tal en la siguiente etapa.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,62 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,20 (m, 8H), 3,82 (m, 4H), 3,40 (d, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,22 (m, 4H), 1,26 (m, 6H).

#### PROCEDIMIENTO G. PREPARACIÓN DE {{{[4,7-DICLORO-5,6-BIS(2-CLOROETOXI)-1-BENZOTIEN-2-IL]SULFONIL}AMINO}METIL}FOSFONATO DE DIETILO

A una solución agitada de {{{[5,6-bis(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}-amino}metil}fosfonato de dietilo (3,3 g, 6,33 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/HOAc (1:1) a temperatura ambiente se le añadió NCS (5,07 g, 4 equiv.) y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó para dar un residuo oleoso. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,0 (s, 1H), 6,25 (s a, 1H), 4,4 (m, 4H), 4,2 (m, 4H), 3,95 (m, 4H); 3,42 (dd, 2H), 1,4 (m, 6H); EM m/z 590 (M+1).

#### PROCEDIMIENTO H. {{{[5-[[[3-CLOROPROPIL]SULFONIL]METIL]-1-BENZOTIEN-2-IL]SULFONIL}AMINO}METIL}FOSFONATO DE DIETILO

Una solución de oxona (2,6 g, 4,2 mmol, 4,2 equiv.) en agua (10 ml) se añadió a una solución de {{{[5-[[[3-cloropropil]tio]metil]-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino}metil}fosfonato de dietilo (0,70 g, ~70 % puro, 1,0 mmol, 1 equiv.) en metanol (100 ml) y la suspensión resultante se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (60 ml) y agua (20 ml), se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el producto.

RMN <sup>1</sup>H (2:1 CD<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O) δ (ppm): 7,94 (d, J = 1,8, 1H); 7,91 (d, J = 8,4, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,54 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H); 5,49 (c, J = 4,7, 1H); 4,39 (s, 2H); 4,15 (quint, J = 7,0, 2H); 3,67 (t, J = 6,1, 2H); 3,40 (dd, J = 13,9, 6,1, 2H); 3,10 (d, J = 7,4, 2H); 1,33 (t, J = 7,1, 3H); EM m/z 518 (M+1).

#### PROCEDIMIENTO I. PREPARACIÓN DE ÁCIDO {{{[4,7-DICLORO-5,6-BIS(2-CLOROETOXI)-1-BENZOTIEN-2-IL]SULFONIL}AMINO}METIL}FOSFÓNICO

A una solución agitada de {{{[4,7-dicloro-5,6-bis(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}-amino}metil}fosfonato de dietilo (2 g, 3,38 mmol) en diclorometano anhidro a temperatura ambiente se le añadió TMSBr (4,4 ml, 10 equiv.). La mezcla se dejó durante una noche y el diclorometano se evaporó para dar un residuo oleoso. El residuo se disolvió en MeOH y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró con diclorometano para formar un producto cristalino que se recogió por filtración.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,0 (s, 1H), 4,4 (m, 4H), 4,0 (m, 4H), 3,3 (d, 2H); EM m/z 534 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

ácido {{{[5-formil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino}metil}fosfónico

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,10 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,46-8,42 (m, 1H); 8,30 (d, J = 8,6, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,98 (d, J = 8,6, 1H); 3,02 (dd, J = 13,1, 6,3, 2H).

ácido {{{[6-(4-clorobutoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino}metil}fosfónico

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,12 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 1,87 (m, 4H); EM m/z 414 (M+1).

ácido {{{[4-cloro-5-(2-cloroetoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino}metil}fosfónico

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,80 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,30 (d, 2H), 3,00 (s, 3H).

ácido {{{[7cloro-5-(2-cloroetoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino}metil}fosfónico

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,40 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,30 (d, 2H), 2,70 (s, 3H); EM m/z 434 (M).

5 ácido [({[5,6-bis(3-cloropropoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico  
Se preparó y se usó como tal en la siguiente etapa.  
EM m/z 492 (M).

10 ácido [({[5,6-bis(3-cloropropoxi)-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,50 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,24 (m, 4H), 3,82 (m, 4H), 3,25 (d, 2H), 3,20 (c, 2H), 2,30 (m, 4H), 1,30 (t, 3H); EM m/z 520 (M).

15 ácido [({[4,7-difluoro-5,6-bis(2-cloroetoxi)-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]-fosfónico  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 4,50 (t, 2H), 4,42 (t, 2H), 3,92 (m, 4H), 3,32 (d, 2H), 3,26 (c, 2H), 1,30 (t, 3H); EM m/z 528 (M).

ácido [({[4,7-difluoro-5,6-bis(3-cloropropoxi)-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil}-amino)metil]-fosfónico  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 4,40 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,30 (d, 2H), 3,22 (c, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,30 (t, 3H); EM m/z 557 (M+1).

20 ácido [({[5,6-bis(4-clorobutoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico  
Se preparó y se usó como tal en la siguiente etapa.  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,80 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,10 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 3,20 (d, 2H), 2,00 (m, 8H); EM m/z 519 (M).

25 ácido [({[5-(4-clorobutoxi)-6-(3-cloropropoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]-fosfónico  
El isómero principal obtenido del Ejemplo Preparativo 43, Procedimiento B (0,2066 g, 0,50 mmol) se elaboró para dar su ácido fosfónico correspondiente.

30 ácido [({[5-[4-(3-cloropropoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,95 (d, 2H), 7,1 (d, 1H), 4,2 (t, 2H), 3,8 (t, 2H), 3,5 (s a, 2H), 2,25 (m, 2H); EM m/z 428 (M+1).

35 ácido [({[5-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,00 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,54 (d, 2H); EM m/z 415 (M+1).

40 ácido [({[5-[3,4-bis(3-cloropropoxi)fenil]tiofen-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico  
Se preparó y se usó como tal en la siguiente etapa.  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,60 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,20 (d, 2H), 2,22 (m, 4H); EM m/z 518 (M).

45 ácido [({[5-[3,4-bis(3-cloropropoxi)-2-metilfenil]tiofen-2-il]sulfonil}amino)metil]-fosfónico  
Se preparó y se usó como tal en la siguiente etapa.  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,60 (d, 1H); 7,20 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,24 (d, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (m, 4H).

50 ácido [({[5-[4,5-bis(3-cloropropoxi)-2-metilfenil]tiofen-2-il]sulfonil}amino)metil]-fosfónico  
Se preparó y se usó como tal en la siguiente etapa.  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,60 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,24 (d, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,22 (m, 4H); EM m/z 561 (M).

ácido (5,6-bis(2-cloroetoxi)benzo[d]tiazol-2-sulfonamido)metilfosfónico  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,78-8,75 (m, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 4,40-4,34 (m, 4H); 4,00-3,96 (m, 4H); 3,22 (dd, J = 12,7, 6,3, 2H).

55 Ácido 5,6-bis(3-cloropropoxi)benzo[d]tiazol-2-sulfonamido]metilfosfónico  
Sólido de color blanquecino.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7,74 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,29 (m, 4H), 3,87 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 3,33 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 2,33 (m, 4H); EM m/z 491 (M-1).

60 PROCEDIMIENTO J. PREPARACIÓN DE ÁCIDO [({[6-(2-CLOROETOXI)-4,5,7-TRIFLUORO-1-BENZOTIEN-2-IL]SULFONIL}AMINO)METIL]FOSFÓNICO

65 Se añadió gota a gota BuLi (1,42 ml, 2,5 M en hexanos) durante 7 minutos a una solución de 0,798 g de 6-(2-cloroetoxi)-4,5,7-trifluoro-1-benzotiofeno (3,23 mmol) en 15 ml de THF anhidro a -78 °C. Después de 5 minutos, se introdujo una corriente de gas de SO<sub>2</sub> a la superficie de la mezcla de reacción hasta que se volvió ácida para el papel de ensayo de pH húmedo. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente en una

atmósfera de N<sub>2</sub> y el disolvente se retiró. Después, el sólido resultante se trató con 442 mg de *N*-clorosuccinimida (NCS) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con hexano, se filtró sobre una capa de celite y se concentró. El residuo se trató con 0,71 g de oxalato fosfonato de dietilaminometilo y 1,391 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 8 ml de DMF a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, HCl 2 N y salmuera. Después de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice, el producto se trató con 0,8 ml de TMSBr en 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 16 h y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se evaporó, y después se repitió. El sólido resultante se lavó con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexano para dar el producto.  
EM m/z 440 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

Ácido [{{[6-(2-cloroetoxi)-4-fluoro-1-benzotieni-2-il]sulfonil}amino}metil]fosfónico  
EM m/z 404 (M+1).

Ácido [{{[6-(2-cloropropoxi)-4-fluoro-1-benzotieni-2-il]sulfonil}amino}metil]fosfónico  
EM m/z 432 (M+1).

#### PROCEDIMIENTO K. PREPARACIÓN DE (5,6-BIS(2-CLOROETOXI)-BENZO[D]TIAZOL-2-SULFONAMIDO)METILFOSFONATO DE DIETILO

A (5,6-bis(2-cloroetoxi)benzo[d]tiazol-2-iltioamino)metilfosfonato de dietilo (0,51 g, 1,0 mmol) en diclorometano (25 ml) a t.a. se le añadió acetato sódico (0,85 g, 10 mmol) y ácido *m*-cloroperoxibenzoico (0,55 g, 3,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 18 h, después se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a t.a., se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía en columna (acetato de etilo al 90 %/hexanos) produjo el producto en forma de un sólido incoloro.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,65 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 4,89 (s a, 1H); 4,38-4,35 (m, 4H); 4,14 (quint, J = 8,2, 4H); 3,94-3,91 (m, 4H); 3,63 (d, J = 11,7, 2H); 1,30 (t, J = 7,0, 6H).

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

[5,6-bis(3-cloropropoxi)benzo[d]tiazol-2-sulfonamido]metilfosfonato de dietilo

El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyentes EtOAc al 80 %/DCM a AcOEt puro, después EtOAc/MeOH) para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7,80 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,15-4,20 (m, 4 H), 3,99 (m, 4 H), 3,81 (t, J = 6,5 Hz, 4 H), 3,42 (d, J = 11,7 Hz, 2 H), 2,20 (m, 4 H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 6 H); EM m/z 547 (M-1).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 62

##### PREPARACIÓN DE {{{[5-(BROMOMETIL)-1-BENZOTIEN-2-IL]-SULFONIL}{TERC-BUTOXICARBONIL}AMINO}METIL}FOSFONATO DE DIETILO

Se añadieron *N*-bromosuccinimida (0,59 g, 3,3 mmol, 1,3 equiv.) y VAZO (0,040 g, 0,16 mmol, 0,07 equiv.) a una solución de {{{*tert*-butoxicarbonil}[[5-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]-amino}metil}fosfonato de dietilo (1,15 g, 2,48 mmol, 1 equiv.) en tetracloruro de carbono (55 ml). La suspensión resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 18 horas. Después, se enfrió y se filtró, el sólido se aclaró con tetracloruro de carbono (5 ml) y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 %/hexanos) para proporcionar el producto y fosfonato dibromado.  
EM m/z 456 (M+1 - Boc).

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

{{[[5-(bromometil)-4,7-dicloro-1-benzotien-2-il]-sulfonil}{*tert*-butoxicarbonil]-amino}metil}fosfonato de dimetilo en forma de una mezcla 9:2.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,32 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 4,69 (s, 2H); 4,33 (d, J = 9,6, 2H); 3,81 (d, J = 11,0, 6H); EM m/z 498 (M+1).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 63

##### PREPARACIÓN DE {{{[5-{{[3-CLOROPROPIL]TIO}METIL]-1-BENZOTIEN-2-IL]SULFONIL}AMINO}METIL}FOSFONATO DE DIETILO

Se añadieron 3-cloro-1-propanotiol (0,25 ml, 0,29 g, 2,6 mmol, 1,6 equiv.) y carbonato potásico (0,51 g, 3,7 mmol, 2,3 equiv.) a una solución agitada de {{{*tert*-butoxicarbonil}[[5-bromometil-1-benzotien-2-il]sulfonil]-amino}metil}fosfonato de dietilo (1,30 g, ~70 % puro, 1,64 mmol, 1 equiv.) en acetona (60 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 h después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (60 ml) y agua (40 ml); la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con

acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. A este material se le añadió diclorometano (20 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml, 4,6 g, 40 mmol, 25 equiv.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60 %/hexanos) para producir el producto y fosfonato dibromado.  
EM m/z 486 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

(([(4,7-dicloro-5-[(3-cloropropil)ti]metil)-1-benzotien-2-il)sulfonil]amino)metilfosfonato de dimetilo

#### EJEMPLO PREPARATIVO 64

##### (5-FORMILBENZO[b]TIOFENO-2-SULFONAMIDO)-METILFOSFONATO DE DIMETILO

A una solución de (5-vinilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato de dimetilo (0,45 g, 1,25 mmol) en THF (75 ml) se le añadió tetraóxido de osmio (4 % en agua, 0,1 ml) y peryodato sódico (0,70 g, 3,3 mmol) en agua (10 ml). Esta mezcla se agitó durante 24 h a t.a. y se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo; el extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía en columna (acetato de etilo como eluyente) proporcionó el producto.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,10 (s, 1H); 8,74 (s a, 1H); 8,58 (d, J = 1,6, 1H); 8,30 (dd, J = 8,4, 0,6, 1H); 8,23 (d, J=0,6, 1H); 7,98 (dd, J = 8,4, 1,6, 1H); 3,63 (d, J = 10,8, 6H); 3,38 (d, J = 12,1, 2H).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 65

##### PREPARACIÓN DE (([5-[(3-PIRIDINIO-1-ILPROPI]TIO]METIL)-1-BENZOTIEN-2-IL]SULFONIL]AMINO)METILFOSFONATO DE HIDRÓGENO

Etapa A. Una solución de (([5-[(3-cloropropil)ti]metil)-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino)metilfosfonato de dietilo (0,38 g, ~70 % puro, 0,55 mmol), preparado en el Ejemplo anterior, en piridina (5 ml) en un recipiente a presión se calentó en un baño de aceite a 140 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a t.a. y se transfirió a un matraz de fondo redondo y el recipiente de presión se aclaró con metanol (4 x 10 ml) para transferir el residuo oleoso oscuro al matraz de fondo redondo. La solución combinada se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en metanol (25 ml), se filtró y el sólido se aclaró con metanol (10 ml). El filtrado y los lavados se combinaron, se concentraron y el material oleoso resultante se trituró con éter (10 ml) y se secó al vacío para proporcionar 0,50 g de monoetil éster del ácido fosfónico en bruto [EM m/z 501 (M+1)] contaminado con cloruro de etilpiridinio (~1:1).

Etapa B. A una suspensión del monoetil éster (0,50 g, ~0,78 mmol, 1 equiv.), obtenido en la Etapa A, en acetonitrilo (25 ml) se le añadió bromotrimetilsilano (0,8 ml, 0,9 g, 6 mmol, 8 equiv.) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en metanol (10 ml), se filtró y el sólido se enjuagó con metanol (10 ml). El filtrado y el lavado se concentraron y el residuo se trituró con éter y acetato de etilo (ambos 5 ml). El residuo se secó al vacío para producir 0,60 g de producto en bruto contaminado con cloruro de etilpiridinio (~1:1). Este producto en bruto se usó en la etapa de acoplamiento final.

La HPLC de fase inversa (columna 250 x 21,2 mm Aquasil C18, gradiente lineal de metanol al 35 % - 90 %/agua, tiempo de elusión 30 min) proporcionó el producto puro, pero la pobre solubilidad de este compuesto en todos los disolventes ensayados (DMSO, DMF, MeOH, MeOH-agua, piridina) evitó su uso en la etapa de acoplamiento final.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 2:1 CD<sub>3</sub>OD/D<sub>2</sub>O) δ (ppm): 8,77 (d, J = 5,7, 2H); 8,50 (t, J = 7,6, 1H); 7,97 (t, J = 7,0, 2H); 7,90 (d, J = 8,4, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,51 (d, J = 8,4, 1H); 4,66 (t, J = 6,9, 2H); 3,89 (s, 2H); 3,10 (d, J = 13,1, 2H); 2,45 (t, J = 7,0, 2H); 2,24 (quint, J = 7,0, 2H); EM m/z 473 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

(([(4,7-Dicloro-5-[(3-piridinium-1-ilpropil)ti]metil)-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino)metilfosfonato de hidrógeno, contaminado con cloruro de etilpiridinio (~1:1). El producto en bruto se usó en la etapa de acoplamiento final.  
EM m/z 541 (M+1).

Hydrogen-(((5-[(3-piridinium-1-ilpropil)sulfonil]metil)-1-benzotien-2-il)sulfonil]-amino)metilfosfonato, contaminado con cloruro de etilpiridinio (~1:1). El producto en bruto se usó en la etapa de acoplamiento final.  
EM m/z 505 (M+1).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 66

##### PROCEDIMIENTO A. PREPARACIÓN DE ÁCIDO ((([5,6-BIS(2-AZIDOETOXI)-1-BENZOTIEN-2-IL]-SULFONIL]AMINO)METILFOSFÓNICO

Una mezcla agitada de ácido fosfónico (110 mg, 0,24 mmol) y NaN<sub>3</sub> (62 mg, 4 equiv.) en DMSO se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,82 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 4,3 (m, 4H), 3,7 (m, 4H), 3,25 (d, 2H); EM m/z 478 (M+1).

#### PROCEDIMIENTO B. PREPARACIÓN DE ÁCIDO [({[5-(AZIDOMETIL)TIENO[3,2-*b*]TIEN-2-IL]-SULFONIL}AMINO)METIL]FOSFÓNICO

10 A una solución agitada del producto obtenido en el Ejemplo Preparativo 52, Procedimiento E, (0,0545 g, 0,13 mmol) en DMSO (0,5 ml) se le añadió NaN<sub>3</sub> (0,0135 g, 0,20 mmol). La solución resultante se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La reacción se siguió mediante CL/EM. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (columna X-terra Prep EM C18, 30 x 100 mm, 5 micrómetros, caudal = 35 ml/min, 10/90 de CH<sub>3</sub>CN+TFA al 0,05 %/agua + TFA al 0,05 % a 95/5 de CH<sub>3</sub>CN + TFA al 0,05 %/agua + TFA al 0,05 % durante 20 min, después 95/5 de CH<sub>3</sub>CN + TFA al 0,05 %/agua + TFA al 0,05 % durante 10 min) para dar un sólido de color blanco después de liofilización.

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,92 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 4,88 (s, 2H), 3,22 (d, 2H); EM m/z 369 (M+1).

Utilizando los procedimientos anteriores, se prepararon los siguientes compuestos:

20 ácido [({[5-(2-azidoetoxi)-4-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,80 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,24 (d, 2H), 2,95 (s, 3H); EM m/z 441 (M+1).

25 ácido [({[5-(2-azidoetoxi)-7-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,40 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,22 (d, 2H), 2,70 (s, 3H); EM m/z 441 (M+1).

30 ácido [({[5-(2-azidoetoxi)-7-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 11,2, 2,3 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H); EM m/z 426 (M+1).

35 ácido [({[4-cloro-5-(2-azidoetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,26 (d, 2H); EM m/z 428 (M+1).

40 ácido [({[5-(2-azidoetoxi)-7-cloro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,92 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 11,9 Hz, 2H); EM m/z 428 (M+1).

ácido [({[5-[4-(2-azidoetoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,06 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,70 (d, 2H), 3,50 (d, 2H); EM m/z 421 (M+1).

45 ácido [({[5-[3,4-bis(3-azidopropoxi)fenil]tiofen-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico  
Se preparó y se purificó por HPLC de fase inversa.  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,60 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,60 (m, 4H), 3,10 (d, 2H), 2,10 (m, 4H); EM m/z 532 (M+1).

50 ácido [({[5-[3,4-bis(3-azidopropoxi)-2-metilfenil]tiofen-2-il]sulfonil}amino)metil]-fosfónico  
Se preparó y se purificó por HPLC de fase inversa.  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,60 (d, 1 H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (d, 1 H), 7,00 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,20 (d, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,10 (m, 4H); EM m/z 546 (M+1).

55 ácido [({[5-[4,5-bis(3-azidopropoxi)-2-metilfenil]tiofen-2-il]sulfonil}amino)metil]-fosfónico  
Se preparó y se purificó por HPLC de fase inversa.  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,60 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,18 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,24 (d, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,10 (m, 4H); EM m/z 546 (M+1).

60 ácido [({[5,6-bis(3-azidopropoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,80 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (s, 1 H), 4,20 (m, 4H), 3,60 (t, 4H), 3,06 (d, 2H), 2,18 (m, 4H); EM m/z 506 (M+1).

65 ácido [({[5,6-bis(4-azidobutoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,80 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,10 (m, 4H), 3,40 (t, 4H), 3,20 (d, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,80 (m, 4H); EM m/z 534 (M+1).

ácido [({{6-(4-azidoobutoxi)-5-(3-azidopropoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico y ácido [({{6-(4-azidobutoxi)-5-(3-azidopropoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico

Usando los compuestos del Ejemplo Preparativo 52, Procedimiento D y I, las azidas correspondientes se obtuvieron después de la purificación por HPLC de fase inversa.

Isómero principal (0,0639 g): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,79 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,18 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,15 (d, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,85 (m, 2H); EM m/z 520 (M+1).

Isómero menor (0,0206 g): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,79 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,21 (t, 2H), 4,14 (t a, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,71 (t a, 2H), 3,19 (d, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,00 (m, 4H); EM m/z 520 (M+1).

ácido [({{5,6-bis(2-azidoetoxi)-4,7-dicloro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,0 (s, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,7 (m, 4H), 3,1 (d, 2H); EM m/z 546 (M+1).

ácido [({{5,6-bis(2-azidoetoxi)-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,0 (d, 1H), 4,45 (t, 2H), 4,4 (t, 2H), 3,7 (m, 4H), 3,3 (d, 2H); EM m/z 514 (M+1).

ácido [({{5,6-bis(2-azidoetoxi)-3-metil-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico

Un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC de fase inversa de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 6 (0,1223 g).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 4,42 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,30 (d, 2H), 2,82 (s, 3H).

ácido [({{5,6-bis(3-azidopropoxi)-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,90 (d, 1H), 4,3 (dos t, 4H), 3,6 (t, 4H), 3,1 (d, 2H); 2,1 (m, 4H); EM m/z 542 (M+1).

ácido [({{5,6-bis(2-azidoetoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,29 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 3,22 (d, 2H), 2,68 (s, 3H); EM m/z 492 (M+1).

ácido [({{5,6-bis(3-azidopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,5 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 4,2 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 3,25 (d, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,15 (m, 4H); EM m/z 520 (M+1).

ácido [({{5,6-bis(3-azidopropoxi)-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,45 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,20 (c, 4H), 3,60 (c, 4H), 3,25 (d, 2H), 3,20 (c, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,30 (t, 3H); EM m/z 534 (M+1).

ácido [({{5,6-bis(3-azidopropoxi)-4,7-difluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 4,3 (dos t, 4H), 3,6 (m, 4H), 3,3 (d, 2H); 2,8 (s, 3H), 2,1 (m, 4H); EM m/z 556 (M+1).

ácido [({{5,6-bis(2-azidoetoxi)-4,7-difluoro-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 4,42 (t, 2H), 4,38 (t, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,30 (d, 2H), 3,26 (m, 2H), 1,38 (t, 3H); EM m/z 452 (M+1).

ácido [({{5,6-bis(3-azidopropoxi)-4,7-difluoro-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 4,30 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,30 (d, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,30 (t, 3H); EM m/z 570 (M+1).

[({{5-(2-azidoetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico ónico

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,88 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H) 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 12 Hz, 2H); EM m/z 393 (M+1).

ácido [({{6-(6-azidohexiloxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,11 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,98 (dd, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,47 (m, 4H); EM m/z 371 (M+23), 897 (2 M+1).

ácido [({{6-(2-azidoetoxi)-4,5,7-trifluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico

EM m/z 447 (M+1).

{{{6-[2-(4-aza-1-azoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il)etoxi]-4,5,7-trifluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de hidrógeno

Se preparó usando DABCO y ácido [({{6-(2-cloroetoxi)-4,5,7-trifluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico preparado en el Ejemplo Preparativo 51, Procedimiento J. EM m/z 516 (M).

ácido [({{6-[4-(piridina-4-iltio)butoxi]-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfónico

ácido [({[6-(4-clorobutoxi)-1-benzotien-2il]sulfonil}amino)metil]fosfónico,

Se preparó en el Ejemplo Preparativo 52, Procedimiento I, yoduro tetrabutilamonio y 4-mercaptopiridina en DMF a 60 °C durante una noche dieron el producto.

EM m/z 489 (M+1).

5

ácido [({[5-((3-azidopropil)tio)metil]tieno[3,2-b]tien-2-il)sulfonil]amino)metil]fosfónico

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,85 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,21 (d, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,84 (m, 2H); EM m/z 443 (M+1).

10

Ácido [({[5-(azidometil)tieno[2,3-b]tien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfónico

La purificación se completó usando las condiciones de HPLC descritas anteriormente con una columna YMC-ODSA (30 x 100 mm; 10 micrómetros).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,80 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,20 (d, 2H); EM m/z 369 (M+1).

15

Se purificó ácido (5,6-bis(2-azidoetoxi)benzo[d]tiazol-2-sulfonamido)metilfosfónico por HPLC de fase inversa (columna 250 x 21,2 mm Aquasil C18, gradiente lineal de metanol al 40-70 %/agua, 30 min. tiempo de elusión; se eluye en ~20 min.) para dar el producto en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7,83 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 4,28-4,22 (m, 4H); 3,69-3,64 (m, 4H); 3,16 (d, J = 13,1, 2H).

20

Ácido (5,6-bis(3-azidopropoxi)benzo[d]tiazol-2-sulfonamido)metilfosfónico

Se purificó por HPLC preparativa (Thermo, Aquasil C18, 240 x 21,2 mm, 5 µm; eluyendo con un gradiente de MeOH/H<sub>2</sub>O de 10/90 a 95/5, conteniendo ambos HCO<sub>2</sub>H al 0,05 %, durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,67 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 4,20 (m, 4 H), 3,58 (m, 4 H), 3,24 (d, J = 13,3 Hz, 2 H), 2,12 (m, 4 H); EM m/z 505 (M-1).

25

#### EJEMPLO PREPARATIVO 67

##### PREPARACIÓN DE 4-CIANO-3-FLUOROFENIL [({[5-(AZIDOMETIL)-TIENO[3,2-b]TIEN-2-IL]SULFONIL}AMINO)METIL]FOSFONATO DE AMONIO

30

Al producto del Ejemplo Preparativo anterior (0,0476 g, 0,13 mmol) en piridina anhidra/DMF (0,5 ml/0,050 ml) se le añadió 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (0,018 g, 0,13 mmol), seguido de tricloroacetoneitrilo (0,091 ml, 0,90 mmol). La reacción se realizó en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 105 °C durante 4,5 h. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en placa de gel de sílice (1000 micrómetros, 40/10/1 de CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH conc.). El producto se trituró adicionalmente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x) y el sólido insoluble deseado se recogió por centrifugación.

35

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,84 (s, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,24 (d, 2H).

40

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:

4-Ciano-3-fluorofenil [({[5-((3-azidopropil)tio)metil]tieno-[3,2-b]tien-2-il)sulfonil]amino)metil]fosfonato de amonio

Se preparó en forma de un sólido de color castaño.

45

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,79 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,22 (d, 2H), 2,62 (t, 2H), 1,84 (m, 2H).

4-ciano-3-fluorofenil [({[5-(aminometil)tieno-[2,3-d]tien-2-il)sulfonil]amino)metil]fosfonato de amonio

50

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,74 (s, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,26 (d, 2H); EM m/z 488 (M+1).

hidrógeno [({[5-[4-(2-azidoetoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo

EM m/z 540 (M+1).

55

hidrógeno [({[5-[3,4-bis(3-azidopropoxi)fenil]-thophen-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo

EM m/z 623 (M-28).

hidrógeno [({[5-[3,4-bis(3-azidopropoxi)-2-metilfenil]thophen-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo

60

Se preparó y se usó como tal en la siguiente etapa.

EM m/z 637 (M-28).

hidrógeno [({[5-[4,5-bis(3-azidopropoxi)-2-metilfenil]thophen-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo

65

Se preparó y se usó como tal en la siguiente etapa.

EM m/z 637 (M-28).

- 5 hidrógeno [({{5-(2-azidoetoxi)-1-benzotien-2-il}sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,11-7,20 (m, 2H), 4,26 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 4,6 Hz, 2H); EM m/z 512 (M+1).
- 10 hidrógeno [({{5-(2-azidoetoxi)-3-cloro-1-benzotien-2-il}sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 10,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,9 Hz, 1,2 Hz, 1H), 4,37 (t, d = 4,9 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,47 (d, J = 10,6 Hz, 2H); EM m/z 547 (M+1).
- 15 hidrógeno [({{5-(2-azidoetoxi)-7-cloro-1-benzotien-2-il}sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 EM m/z 546 (M+1).
- 20 hidrógeno [({{5-(2-azidoetoxi)-7-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il}sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 EM m/z 430 (M+1).
- 25 hidrógeno [({{6-(6-azidohexiloxi)-1-benzotien-2-il}sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 EM m/z 540 (M-28+1).
- 30 hidrógeno [({{5,6-bis(3-azidopropoxi)-1-benzotien-2-il}sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 Se preparó y se purificó por HPLC de fase inversa.  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,79 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,60 (m, 4H), 3,44 (d, 2H), 2,16 (m, 4H); EM m/z 597 (M-27).
- 35 hidrógeno [({{5,6-bis(3-azidopropoxi)-3-etil-1-benzotien-2-il}sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 EM m/z 625 (M-27).
- 40 hidrógeno [({{4,7-difluoro-5,6-bis(2-azidoetoxi)-3-etil-1-benzotien-2-il}sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 EM m/z 633 (M-27).
- 45 hidrógeno [({{4,7-difluoro-5,6-bis(3-azidopropoxi)-3-etil-1-benzotien-2-il}sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 EM m/z 661 (M-27).
- 50 hidrógeno [({{5,6-bis(4-azidobutoxi)-1-benzotien-2-il}sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-Ciano-3-fluorofenilo  
 Se preparó y se usó como tal en la siguiente etapa.  
 EM m/z 625 (M+1).
- 55 hidrógeno [({{6-(4-azidobutoxi)-5-(3-azidopropoxi)-1-benzotien-2-il}sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo y
- 60 hidrógeno [({{6-(4-azidobutoxi)-5-(3-azidopropoxi)-1-benzotien-2-il}sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 Los productos obtenidos del Ejemplo Preparativo 56, Procedimiento B., se acoplaron con 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo. Los productos deseados se obtuvieron después de la purificación por cromatografía en placa de gel de sílice (1000 micrómetros, 40/10/1 de CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH conc.).  
 Isómero principal (0,0263 g): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,71 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,26 (d, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,85 (m, 2H); EM m/z 639 (M+1).  
 Isómero menor (0,0088 g): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,72 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 4,16 (m, 4H), 3,59 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,25 (d, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).
- 65 hidrógeno (5,6-bis(2-azidoetoxi)benzo-[d]tiazol-2-sulfonamido)metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 El producto se purificó parcialmente por HPLC de fase inversa (columna 250 x 21,2 mm Aquasil C18, gradiente lineal de metanol al 45 %-90 %/agua, 30 min. tiempo de elusión; se eluye en ~15 min.) y estaba contaminado con grandes cantidades de 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo sin reaccionar. Se usó como tal para la siguiente transformación.
- hidrógeno (5,6-bis(2-azidopropoxi)-benzo[d]tiazol-2-sulfonamido)metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH/NH<sub>4</sub>OH/CHCl<sub>3</sub>: 20/1/79) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

EM m/z 624 (M-1).

hidrógeno [({(6-[4-(piridin-4-iltio)butoxi]-1-benzotien-2-il)-sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo.  
EM m/z 608 (M+1).

5 Utilizando el procedimiento anterior y sustituyendo 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo por 2-trifluorometil-4-hidroxibenzonitrilo, se prepararon los siguientes compuestos:

hidrógeno [({(5-(2-azidoetoxi)-1-benzotien-2-il)-sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo

10 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,79 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8 Hz, 2,3 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 4,9 Hz, 2H); EM m/z 562 (M+1).

15 hidrógeno [({(5-(2-azidoetoxi)-7-cloro-1-benzotien-2-il)-sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo  
EM m/z 597 (M+).

20 hidrógeno [({(5-(2-azidoetoxi)-7-fluoro-1-benzotien-2-il)-sulfonil)amino)metil]fosfonato de 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo  
EM m/z 581 (M+1).

25 hidrógeno [({(6-(2-azidoetoxi)-4,5,7-trifluoro-1-benzotien-2-il)-sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
EM m/z 538 (M-N<sub>2</sub>+1).

hidrógeno [({(5,6-bis-(3-azidopropoxi)-1-benzotien-2-il)-sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo  
EM m/z 647 (M<sup>+</sup>-27).

30 Utilizando el procedimiento anterior y 2-fluoro-4-hidroxifenil-trifluorometilsulfona, preparada en el Ejemplo Preparativo 15, como compañero de acoplamiento, se prepararon los siguientes compuestos:

35 hidrógeno [({(5,6-bis(2-azidoetoxi)-4,7-dicloro-1-benzotien-2-il)sulfonil)amino)metil]fosfonato de 3-fluoro-4-[(trifluorometil)sulfonil]fenilo  
EM m/z 744 (M<sup>+</sup>-28).

hidrógeno [({(5,6-bis(2-azidoetoxi)-1-benzotien-2-il)sulfonil)amino)metil]fosfonato de 3-fluoro-4-[(trifluorometil)sulfonil]fenilo  
Se preparó y se usó como tal en la siguiente etapa.

40 hidrógeno [({(5-(azidoetoxi)-7-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil)amino)metil]fosfonato de 3-fluoro-4-[(trifluorometil)sulfonil]fenilo  
EM m/z 654 (M+1).

45 hidrógeno [({(5-(azidoetoxi)-7-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil)amino)metil]fosfonato de 3-fluoro-4-[(trifluorometil)sulfonil]fenilo  
EM m/z 636 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior y 2-ciano-5-hidroxi-piridina como compañero de acoplamiento, se prepararon los siguientes compuestos:

50 hidrógeno [({(5,6-bis(2-azidoetoxi)-1-benzotien-2-il)sulfonil)-amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,50 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,46(m 3H), 4,26(t, 4H), 3,64 (t, 4H), 3,25(d, 2H);  
EM m/z 579 (M<sup>+</sup>).

55 hidrógeno [({(5-(2-azidoetoxi)-1-benzotien-2-il)sulfonil)amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo  
EM m/z 495 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior y 6-(metilsulfonil)piridina-3-ol como el compañero de acoplamiento, se preparó el siguiente compuesto:

60 [({(5-(2-azidoetoxi)-1-benzotien-2-il)sulfonil)amino) metil]fosfonato de 4-metilsulfonil-3-piridilo  
EM m/z 548 (M+1).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 68

65

PREPARACIÓN DE ÁCIDO 2-[[[(4-CIANO-3-FLUOROFENOXI)(HIDROXI)FOSFORIL]-METIL]AMINO]SULFONIL]-1-BENZOTIOFENO-5-CARBOXÍLICO

Una solución de ácido ([[5-formil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfónico (0,22 g, 0,66 mmol), tricloroacetronitrilo (1,0 ml, 10 mmol) y 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (0,18 g, 1,3 mmol) en piridina anhidra (10 ml) se calentó a 120 °C durante 2,5 h en un frasco a presión. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con éter y acetato de etilo, y se disolvió en acetona acuosa al 50 % (25 ml). A esta solución se le añadieron 2-metil-2-butenol (5 ml), clorito sódico (0,020 g, 0,22 mmol) y dihidrogenofosfato potásico (0,020 g, 0,15 mmol) en agua (1 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna 250 x 21,2 mm Aquasil C18, gradiente lineal de metanol al 30 % - 70 %/agua, tiempo de elusión de 30 min, se eluye en ~16 min) para producir el producto en forma de un sólido amorfo de color blanco.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,50 (s, 1H); 8,02 (dd, J = 8,4, 1,4, 1H); 7,92 (d, J = 8,8, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,39 (t, J = 8,2, 1H); 7,04-6,96 (m, 2H). [pico de CH<sub>2</sub> oculto bajo pico de metanol residual a ~3,2 ppm].

EJEMPLO PREPARATIVO 69

2,2'-(2-(N-[[[(4-CIANO-3-FLUOROFENOXI)(HIDROXI)-FOSFORIL]METIL]SULFAMOIL)-BENZO[B]TIOFENO-5-CARBOXAMIDO)BIS(ETANO-2,1-DIYL)DICARBAMATE DE DI-*TERC*-BUTILO

A una solución del producto del ácido carboxílico del ejemplo anterior (7,0 mg, 0,015 mmol), 2,2'-azanodibis(etano-2,1-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo (50 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,86 mmol) en DMF seca (2 ml) a 0 °C se le añadió HATU (31 mg, 0,082 mmol), y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 24 h. Se añadió metanol acuoso al 50 % (1,5 ml) y la mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (columna 250 x 21,2 mm Aquasil C18, gradiente lineal de metanol al 40 % - 75 %/agua, tiempo de elusión de 30 min, se eluye en ~23 min) para producir el producto contaminado con un poco de amina de partida, en forma de un sólido amorfo de color blanco.  
 EM m/z 754 (M).

EJEMPLO PREPARATIVO 70

PREPARACIÓN DE HIDROGENO [[[[5-(2-iodoetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-CIANO-3-FLUOROFENILO

A una solución agitada de hidrógeno [[[[5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo (56 mg, 0,111 mmol), en acetona (4 ml) se le añadió yoduro sódico (498 mg, 3,32 mmol). La suspensión se agitó a 60 °C durante 72 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeCN al 10 % - H<sub>2</sub>O y se purificó por HPLC. Después de liofilización, se obtuvo el producto.  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,81 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,6 Hz, 1 H) 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,3, 8,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 2,1, 11 Hz, 1H), 7,09 (dd, d = 1,8, 8,7 Hz, 1H) 4,36 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,37 (d, J = 12,8 Hz, 2H); EM m/z 597 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

4-ciano-3-fluorofenilo hidrógeno [[[[4,5,7-trifluoro-6-(2-yodoetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato  
 EM m/z 651 (M+1).

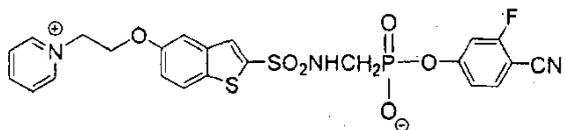
EJEMPLO PREPARATIVO 71

PREPARACIÓN DE HIDROGENO [[[[5-[(BROMOACETIL)AMINO]-1-BENZOTIEN-2-IL]SULFONIL]AMINO]-METIL]FOSFONATO DE 4-CIANO-3-FLUOROFENILO

A una suspensión agitada de hidrógeno ([[5-amino-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo (19 mg, 0,04 mmol), preparada en el Ejemplo 4, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron diisopropiletilamina (38 µl, 0,22 mmol) y cloruro bromoacetilo (18 µl, 0,22 mmol), respectivamente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se inactivó mediante la adición de metanol y agua, se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó dos veces por HPLC preparativa (Thermo, Aquasil C18, 250 x 21,2 mm, 5 µm; eluyendo con un gradiente lineal de MeOH/H<sub>2</sub>O: 10/90→95/5 y 5/95→95/5 [conteniendo ambos HCO<sub>2</sub>H al 0,05 %], durante 45 min), para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,67 (s, 1H), sistema ABX (δ<sub>A</sub> = 8,04, δ<sub>B</sub> = 7,65, δ<sub>X</sub> = 8,35, J<sub>AB</sub> = 8,8 Hz, J<sub>BX</sub> = 1,9 Hz, J<sub>AX</sub> = 0 Hz, 3H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,73 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 11,7, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,06 (dd, J = 12,7, 5,9 Hz, 2H); EM m/z 560,0-561,8 (M-1).

EJEMPLO 1

PREPARACIÓN DE [[[[5-(2-PIRIDINIOETOXI)-1-BENZOTIEN-2-IL]SULFONIL]AMINO)METIL]-FOSFONATO DE 4-CIANO-3-FLUOROFENILO

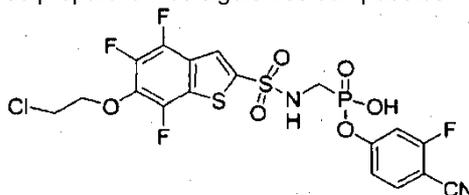


5 Se combinó ácido [([5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonylamino)metil]fosfónico (60 mg, 0,156 mmol) se combinó con 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (21,4 mg, 0,156 mmol), tricloroacetoniitrilo (156  $\mu$ l, 1,56 mmol) y piridina anhidra (1,0 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se puso en un baño de aceite y se agitó a 110 °C durante 3,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en MeCN al 10 % -H<sub>2</sub>O y se purificó por HPLC usando una columna C<sub>18</sub> de fase inversa para proporcionar, después de liofilización, hidrógeno [([5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonylamino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo (A) y el producto deseado, [([5-(2-piridiniumetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonylamino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo (B).

15 A: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm): 7,82-7,80 (m, 2H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H) 7,44 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,43 (d a, 2H); EM m/z 505 (M+1).

B: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm): 9,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,69 (t, J = 11,0 Hz), 8,21 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H) 7,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,5, 8,3 Hz, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 5,16 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,64 (t, J = 4,8 Hz, 2H); EM m/z 549 (M+1).

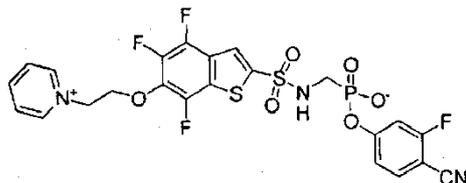
20 Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:



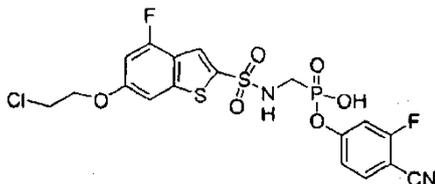
25 hidrógeno ([([6-(2-cloroetoxi)-4,5,7-trifluoro-1-benzotien-2-il]sulfonylamino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo

Se preparó sustituyendo ácido [([5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonylamino)metil]fosfónico por ácido [([6-(2-cloroetoxi)-4,5,7-trifluoro-1-benzotien-2-il]sulfonylamino)metil]fosfónico.

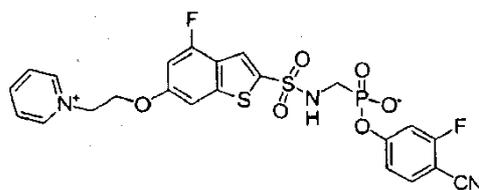
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 8,02 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 4,55 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,00 (d, J = 12,6 Hz, 2H).



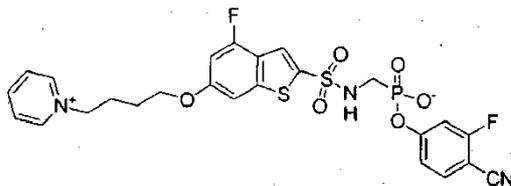
30 [([6-(2-piridiniumetoxi)-4,5,7-trifluoro-1-benzotien-2-il]-sulfonylamino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 9,15 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,67 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 8,12 (s ancho, 1H), 7,96 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 5,08 (t, 2H), 4,79 (t, 2H), 2,93 (dd, 2H).



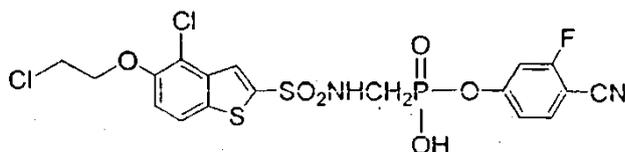
hidrógeno [([6-(2-cloroetoxi)-4-fluoro-1-benzotien-2-il]-sulfonylamino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 EM m/z 523 (M+1).



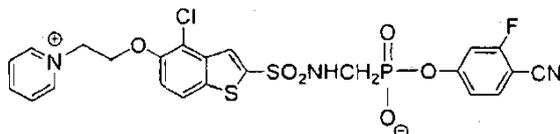
5  
 [({[6-(2-piridinometoxi)-4-fluoro-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 9,10 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H),  
 7,29 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,79 (dd, 1 H), 5,11 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 3,22 (d,  
 2H).



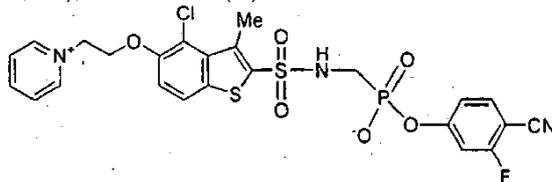
10  
 [({[6-(4-piridinumbutoxi)-4-fluoro-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 9,06 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 8,62 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H),  
 7,42 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,79 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,78 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,32 (d,  
 2H), 2,28 (m, 2H), 1,96 (m, 2H).



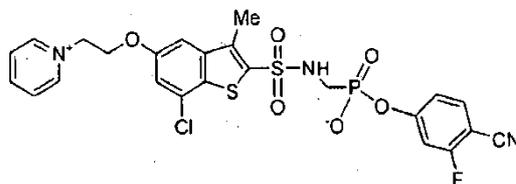
15  
 hidrógeno [({[4-cloro-5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}-amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 EM m/z 540 (M+1).



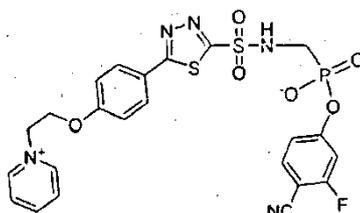
20  
 [({[5-(2-piridinium-1-iletexi)-4-cloro-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 9,16 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 6,9 Hz, 2H),  
 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (m, 2H), 5,19 (t, J =  
 4,6 Hz, 2H), 4,69 (t, J = 4,6 Hz, 2H); EM m/z 581 (M).



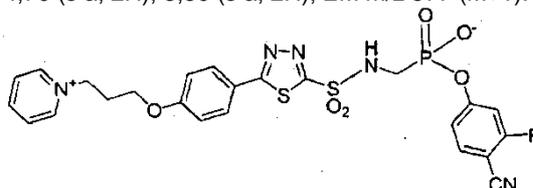
25  
 Se preparó [({[4-cloro-3-metil-5-(2-piridinium-1-iletexi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-  
 fluorofenilo después de purificación por HPLC de fase inversa.  
 30  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 9,20 (d, 2H), 8,70 (t, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,36 (d,  
 1H), 7,16 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 5,20 (t, 2H), 4,70 (t, 2H), 3,35 (d, 2H), 2,80 (s, 3H); EM m/z 596  
 (M+1).



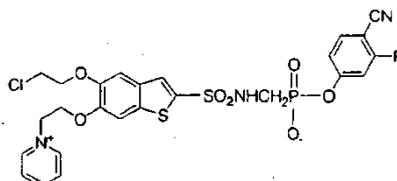
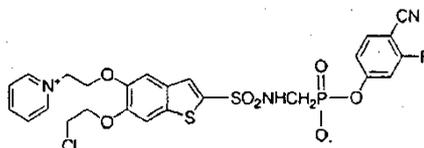
35  
 [({[7-cloro-3-metil-5-(2-piridinium-1-iletexi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,40 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,30 (d, 2H), 2,70 (s,  
 3H); EM m/z 434 (M).



5 {{{[5-[4-(2-piridinium-1-iletoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-sulfonil]amino}metil}fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 9,16 (s a, 2H), 8,68 (s a, 1H), 8,20 (s a, 2H), 7,90 (s a, 2H), 7,56 (s a, 1H),  
 7,10 (s a, 4H), 5,20 (s a, 2H), 4,70 (s a, 2H), 3,50 (s a, 2H); EM m/z 577 (M+1).

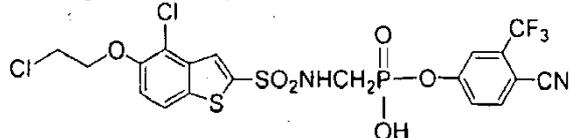


5 Se preparó {{{[5-[4-(3-piridinium-1-ilpropoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]sulfonil]amino}metil}fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): los picos son anchos debido a la presencia de rotámeros; EM m/z 590 (M+1).

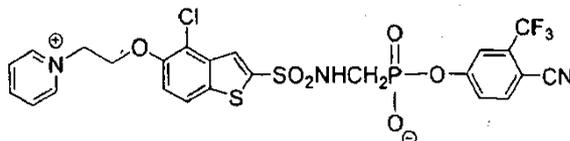


15 Se prepararon [[[5-(2-piridinium-1-iletoxi)-6-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino]metil}fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo y [[[6-(2-piridinium-1-iletoxi)-5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino]metil}fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo, dos productos regioisoméricos, que estaban contaminados con un poco de fenol de partida.  
 EM m/z 626 (M+1).

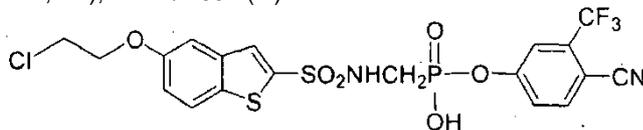
20 Usando el procedimiento anterior y sustituyendo 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo por 2-trifluorometil-4-hidroxibenzonitrilo, se prepararon los siguientes compuestos:



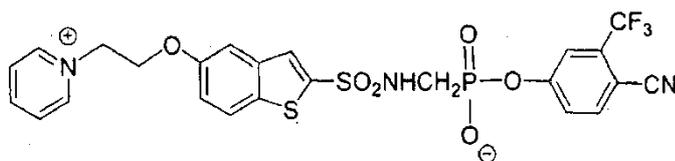
hidrógeno [[[4-cloro-5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]-amino]metil}fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo



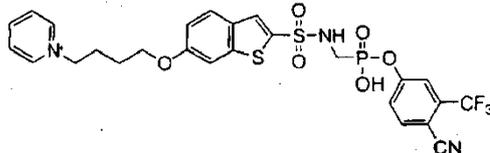
25 [[[5-(2-piridinium-1-iletoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino]metil}fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 9,16 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 6,6 Hz, 2H),  
 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 5,18 (t, J =  
 4,7 Hz, 2H), 4,77 (t, J = 4,7 Hz, 2H); EM m/z 632 (M).



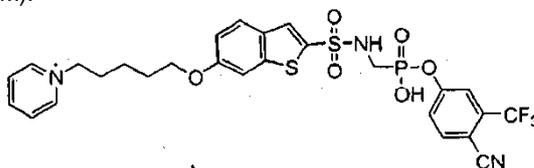
30 [[[5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino]metil}fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo  
 EM m/z 556 [(M+1).



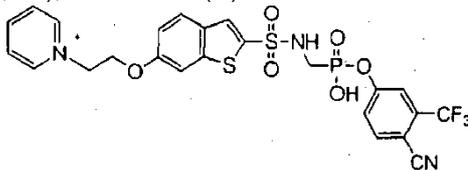
5 [[{5-(2-piridinium-1-iletoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 9,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 7,8 Hz, 2H),  
 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H) 7,36 (s a, 2H), 7,12 (dd, J = 8,7 Hz,  
 2,3 Hz, 1H), 5,12 (t, J = 4,8 Hz, 2H) 4,59 (t, d= 4,8 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 11,3 Hz, 2H); EM m/z 597 (M).



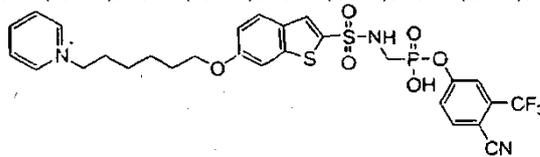
10 [[{6-(4-piridinium-1-ilbutoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 9,14 (d, 2H), 8,62 (t, 1H), 8,19 (t, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,59  
 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,71 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 2,98 (dd, 2H), 2,12 (quintuplete, 2H), 1,80  
 (quintuplete, 1H); EM m/z 626 (M).



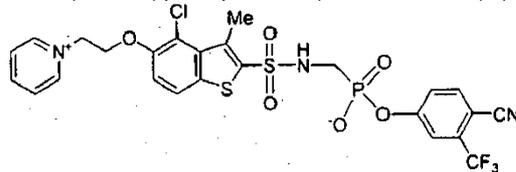
15 [[{6-(5-piridinium-1-ilpentoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 9,12 (d, 2H), 8,61 (t, 1H), 8,18 (t, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72(s, 1H), 7,59  
 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,64 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 2,95 (dd, 2H), 2,02 (quintuplete, 2H), 1,82  
 (quintuplete, 2H), 1,45 (quintuplete, 2H); EM m/z 640 (M).



[[{6-(2-piridinium-1-iletoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 9,16 (d, 2H), 8,64 (t, 1H), 8,10 (t, 2H), 7,89(d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83(s, 1H), 7,80 (s,  
 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,09 (t, 2H), 4,01 (t, 2H); EM m/z 598 (M).

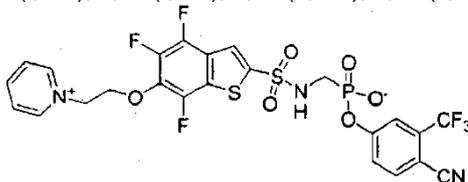


20 [[{6-(6-piridinium-1-ilhexoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo.  
 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 9,09 (d, 2H), 8,60 (t, 1H), 8,17(t, 2H), 7,93(d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (s,  
 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50(d, 1H), 7,08 (d, 1H) 4,62 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,02 (dd, 2H), 1,98 (quintuplete, 2H), 1,75  
 (quintuplete, 2H), 1,48 (quintuplete, 2H), 1,39 (quintuplete, 2H); EM m/z 654 (M).



25 Se preparó [[{4-cloro-3-metil-5-(2-piridinium-1-iletoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo después de purificación por HPLC de fase inversa.

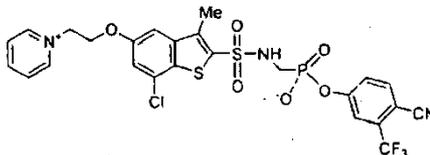
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 9,18 (d, 2H), 8,70 (t, 1H), 8,20 (t, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,40 (d,  
 1H), 7,24 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,20 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 3,30 (d, 2H), 2,80 (s, 3H); EM m/z 646 (M+1).



30

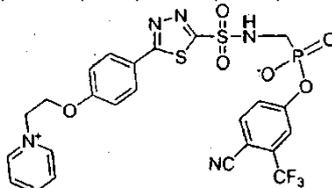
5 [[{[4,5,7-trifluoro-6-(2-piridinium-1-iletoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9,17 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 8,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,24 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 8,28 (s ancho, 1H), 7,99 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, 1H), 5,10 (t, 2H), 4,80 (t, 2H), 3,03 (dd, 2H).



10 [[{[7-cloro-3-metil-5-(2-piridinium-1-iletoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 9,10 (d, 2H), 8,64 (t, 1H), 8,20 (t, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,16(s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,18 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 3,10 (d, 2H), 2,50 (s, 3H); EM m/z 646 (M).

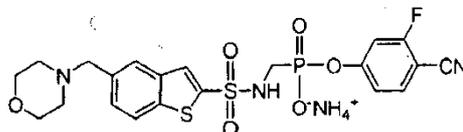


15 {{{[5-[4-(2-piridinium-1-iletoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]sulfonil]amino}metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 9,20 (d, 2H), 8,64 (t, 1H), 8,20 (t, 2H), 7,90 (t, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 5,10 (t, 2H), 4,62 (t, 2H), 3,20 (d, 2H); EM m/z 627 (M+1).

## EJEMPLO 2

20 PREPARACIÓN DE 4-CIANO-3-FLUOROFENIL[[{[5-(MORFOLIN-4-IL-METIL)-1-BENZOTIEN-2-IL]SULFONIL}AMINO)METIL]FOSFONATO DE AMONIO

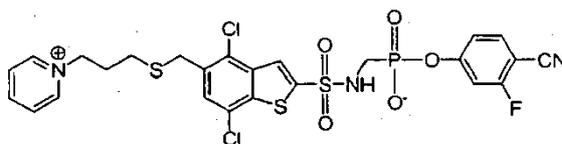


25 En un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno se puso una solución de ácido [[{[5-(morfolin-4-il-metil)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfónico (300 mg, 0,74 mmol, 1 equiv.) tricloroacetoniitrilo (0,70 ml, 7,0 mmol, 9,4 equiv.) y 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (132 mg, 0,960 mmol, 1,3 equiv.) en piridina anhidra (4,2 ml). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol/diclorometano/hidróxido de amonio: 10:89:1). El sólido resultante se trituró con metanol durante 18 h, se filtró, se aclaró con metanol y se

30 secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD + D<sub>2</sub>O + gota de NH<sub>4</sub>OH) δ (ppm): 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 3,73 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,53 (m, 4H); EM m/z 526 (M+1).

## 35 EJEMPLO 3

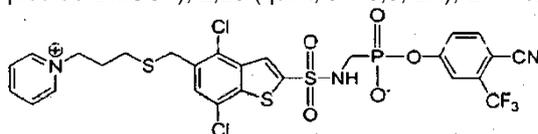
40 PREPARACIÓN DE {{{[4,7-DICLORO-5-[[{[3-(PIRIDINIO-1-ILPROPIL)TIO]METIL}-1-BENZOTIEN-2-IL]SULFONIL}AMINO]METIL}FOSFONATO DE 4-CIANO-3-FLUOROFENILO



45 Se añadió, en porciones de 3 ml, {{{[4,7-dicloro-5-[[{[3-piridinium-1-ilpropil]tio]metil]-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino}metil]fosfonato de hidrógeno (0,25 g, ~0,37 mmol, 1 equiv.), preparado en el Ejemplo Preparativo 56, en DMF seca (15 ml) a una solución de 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (0,15 g, 1,1 mmol, 3,0 equiv.) y tricloroacetoniitrilo (1,0 ml, 1,4 g, 9,7 mmol, 26 equiv.) en piridina (30 ml), a 120 °C, en un matraz a presión. Entre las adiciones de cada porción, el matraz se cerró herméticamente y la mezcla se agitó y se calentó durante 15 min. Cuando se completó la adición, la solución oscura se calentó durante 4 h más, después se enfrió a temperatura

ambiente. Después, la mezclas de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna 250 x 21,2 mm Aquasil C18, gradiente lineal metanol al 45 % - 90 %/agua, tiempo de elusión de 30 min) para producir el producto en forma de un sólido amorfo de color blanco.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9,07 (d, J = 5,5, 2H); 8,63 (t, J = 7,8, 1H); 8,17 (t, J = 7,2, 2H); 7,98 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,60 (t, J = 8,4, 1H); 7,25 (d, J = 11,5, 1H); 7,04 (d, J = 7,04, 1H); 4,69 (t, J = 6,8, 2H); 4,05 (s, 2H); 3,02 (d, J = 12,7, 2H); ~2,5 (2H, ¿bajo pico de DMSO?); 2,28 (quint, J = 6,8, 2H); EM m/z 660 (M+1).

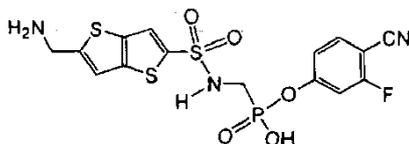


- 10 Utilizando el procedimiento anterior y sustituyendo 4-ciano-3-trifluorometilfenol, se preparó 4-ciano-3-(trifluorometil)fenil-(((4,7-dicloro-5-((3-(piridinium-1-ilpropil)tio)metil)-1-benzotien-2-il)sulfonil)amino)metil]fosfonato después de la purificación por HPLC de fase inversa (columna 250 x 21,2 mm Aquasil C18, gradiente lineal de metanol al 40 % - 90 %/agua, tiempo de elusión de 30 min, después gradiente lineal de metanol al 70 % - 95 %/agua, tiempo de elusión de 30 min), seguido de trituración con acetato de etilo, en forma de un sólido amorfo de color amarillo.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,92 (d, J = 5,7, 2H); 8,56 (t, J = 7,8, 1H); 8,05 (t, J = 7,0, 2H); 7,95 (s, 1H); 7,70 (d, J = 8,4, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,42 (d, J = 8,0, 1H); 4,71 (t, J = 7,1, 2H); 4,02 (s, 2H); 3,36 (d, J = 12,5, 2H); 2,59 (t, J = 7,0, 1H); 2,33 (quint, J = 7,0, 2H); EM m/z 710 (M+1).

#### 20 EJEMPLO 4

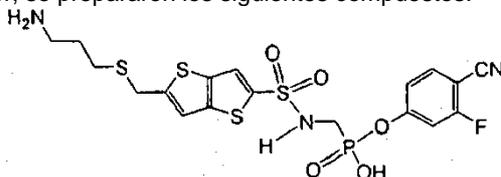
PREPARACIÓN DE HIDROGENO [((5-(AMINOMETIL)-TIENO[3,2-*b*]TIEN-2-IL)SULFONIL)AMINO)METIL]FOSFONATO DE 4-CIANO-3-FLUOROFENILO



- 25 A una solución agitada del producto obtenido en el Ejemplo Preparativo 56, Procedimiento B, (0,0346 g) en DMF/iPrOH (0,2 ml/2 ml) se le añadió negro de Pd (0,0046 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un microfiltro (Millex-SV; 5 micrómetros; 25 mm) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna X-terra Prep EM C18, 19 x 100 mm, 5 micrómetros, caudal = 20 ml/min, 0/100 de CH<sub>3</sub>CN + TFA al 0,05 %/agua + TFA al 0,05 % a 70/30 de CH<sub>3</sub>CN + TFA al 0,05 %/agua + TFA al 0,05 % durante 30 min, después 100 % de CH<sub>3</sub>CN + TFA al 0,05 % durante 5 min) para dar un sólido de color amarillo después de liofilización.

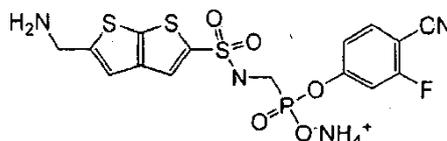
- 35 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,88 (s, 1H), 7,53-7,56 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,24 (d, 2H); EM m/z 445 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:



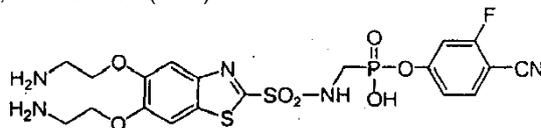
- 40 Se preparó hidrógeno (((5-((3-aminopropil)tio)metil)thieno[3,2-*b*]tien-2-il)sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo en forma de un sólido de color blanco usando MeOH como disolvente para la reducción.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,79 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,23 (d, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 1,92 (m, 2H); EM m/z 537 (M+1).



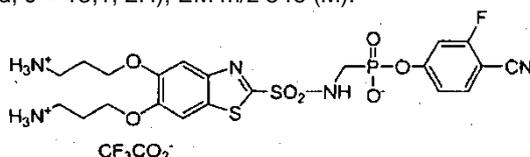
- 45 Se preparó 4-ciano-3-fluorofenil-(((5-(aminometil)thieno[2,3-*b*]tien-2-il)sulfonil)-amino)metil]fosfonato de amonio usando MeOH como el disolvente de reducción. La purificación se completó por cromatografía en placa de gel de sílice (placa de 1000 micrómetros; 40/10/1 de CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH conc.) para dar un sólido de color crema.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD + d<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 7,76 (s, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,21 (d, 2H); EM m/z 462 (M+1).



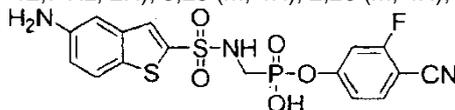
5 Hidrógeno (5,6-bis(2-aminoetoxi)benzo[d]tiazol-2-sulfonamido)-metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
Se purificó por HPLC de fase inversa (columna 250 x 21,2 mm Aquasil C18, gradiente lineal de metanol al 20 %-60 %/agua, tiempo de elusión 30 min; se eluye en ~15 min.) para dar el producto en dos etapas en forma de un sólido incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,69 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,42 (t, J = 8,6, 1H); 7,08-7,04 (m, 2H); 4,63 (s a, 4H); 4,40-4,36 (m, 4H); 4,45 (d, J = 13,1, 2H); EM m/z 546 (M).



15 hidrógeno (5,6-bis(2-amoniopropoxi)benzo[d]tiazol-2-sulfonamido)metilfosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
El residuo se disolvió en unas gotas de TFA, se diluyó con MeOH (2 ml) y se purificó dos veces por HPLC preparativa (Thermo, Aquasil C18, 240 x 21,2 mm, 5 μm; gradiente MeOH/H<sub>2</sub>O: 10/90 a 95/5, conteniendo ambos HCO<sub>2</sub>H al 0,05 % durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,07 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42(s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,0, 8,4 Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 4,24 (m, 4H), 3,46 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,26 (m, 4H); EM m/z 572 (M-1).

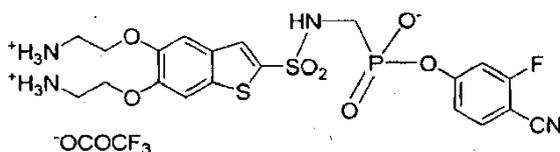


25 Se preparó hidrógeno ((([5-amino-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil)-fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo en forma de un sólido de color rosa pálido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7,99-7,91 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 12,5, 5,9 Hz, 2H).

#### EJEMPLO 5

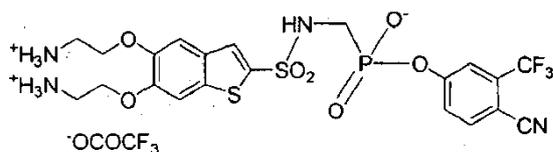
30 PREPARACIÓN DE [([5,6-BIS(2-AMMONIOETOXI)-1-BENZOTIEN-2-IL]SULFONIL)AMINO)METIL]FOSFONATO TRIFLUOROACETATO DE 4-CIANO-3-FLUOROFENILO



35 Una mezcla que consistía en ácido [([5,6-bis(2-azidoetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil]-fosfónico (187 mg, 0,39 mmol), preparado en el Ejemplo Preparativo 56, fenol (70 mg, 1,3 equiv.), tricloroacetoneitrilo (0,4 ml, 10 equiv.), piridina anhidra (3 ml) y 10 % de DMF (0,3 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 6 h a 105 °C. Después de que la reacción estuvo completa, se evaporó piridina al vacío para dar un residuo oleoso. A una solución del aducto en bruto en MeOH se añadió negro de paladio (19 mg, 10 %). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de 0,276 MPa (40 psi) de gas de hidrógeno durante una noche. La solución de color amarillo oscuro resultante se filtró y la fase orgánica se evaporó para dar un aceite, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la diamina.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,8 (s, 1H), 7,6 (t a, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,2 (m, 2H), 4,3 (m, 4H), 3,7 (m, 4H), 3,5 (d, 2H); EM m/z 545 (M+1).

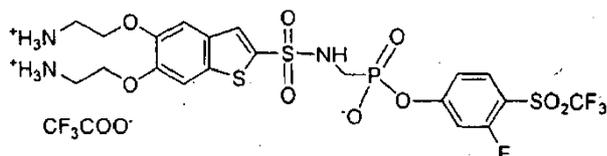
45 Utilizando los procedimientos anteriores, se prepararon los siguientes compuestos:



[[[5,6-bis(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino]metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7,9 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,5 (dd, 1H), 4,2 (m, 4H), 3,3 (m, 4H), 2,9 (d, 2H); EM m/z 595 (M+1).

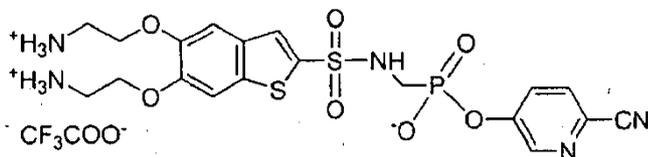
5



[[[5,6-bis(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino]metil]fosfonato trifluoroacetato de 3-fluoro-4-(trifluorometil)sulfonil]fenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,75 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 4,36 (t, 4H), 3,44 (t, 4H), 3,25 (d, 2H); EM m/z 652 (M+1).

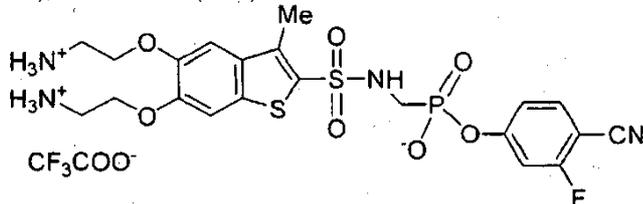
10



[[[5,6-bis(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino]-metil]-fosfonato trifluoroacetato de 6-cianopiridin-2-ilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,30 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,40 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 3,25 (d, 2H); EM m/z 528 (M+1).

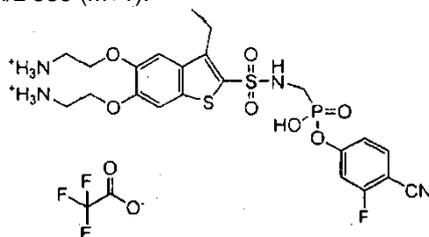
15



[[[5,6-bis(2-amonioetoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]-amino]metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,50 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,94 (m, 2H), 4,39 (m, 4H), 3,49 (t, 4H), 3,28 (d, 2H), 2,56 (s, 3H); EM m/z 559 (M+1).

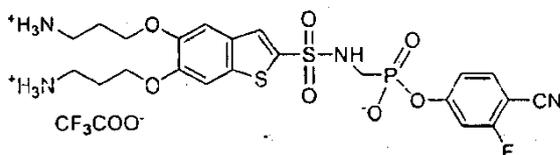
20



[[[5,6-bis(2-amonioetoxi)-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil]-amino]metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,54 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,30 (d, 2H), 3,10 (c, 2H), 1,25 (t, 3H); EM m/z 573 (M+1).

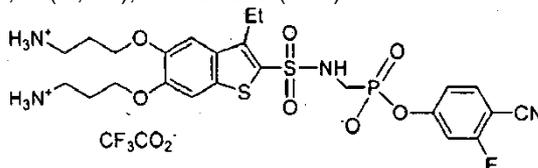
25



[[[5,6-bis(3-amoniopropoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino]-metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

30

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,62 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,24 (m, 4H), 3,30 (d, 2H), 3,2 (m, 4H), 2,24 (m, 4H); EM m/z 573 (M+1).



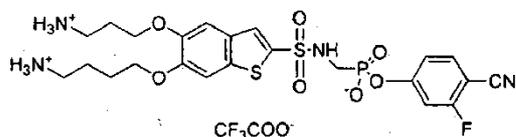
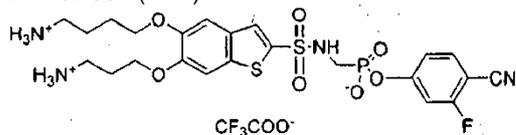
5 [([5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-etil-1-benzotien-2-il]-sulfonil)amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,40 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,26 (m, 4H), 3,30 (d, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,05 (d, 2H), 3,20 (c, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,25 (t, 3H); EM m/z 601 (M+1).



10 [([5,6-bis(4-amoniobutoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil)amino)-metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

15 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,70 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,30 (d, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,00 (m, 8H); EM m/z 601 (M+1).

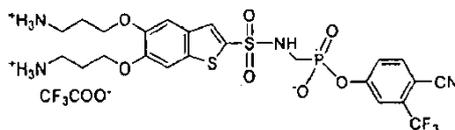


20 hidrógeno [([6-(4-amoniobutoxi)-5-(3-amoniopropoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo e hidrógeno [([5-(4-amoniobutoxi)-6-(3-amoniopropoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo

Los productos obtenidos del Ejemplo Preparativo 57 se convirtieron en los productos.

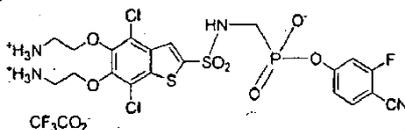
25 Isómero principal: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,62 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,01 (m, 2H), 4,28 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,07 (t, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

Isómero menor: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,65 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,25 (d, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).



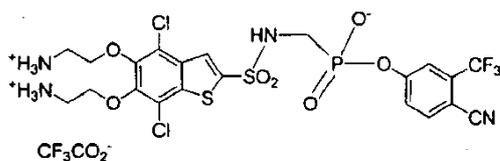
30 [([5,6-bis(3-amoniopropoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil)-amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,62 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,24 (m, 4H), 3,32 (d, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,26 (m, 4H); EM m/z 623 (M+1).



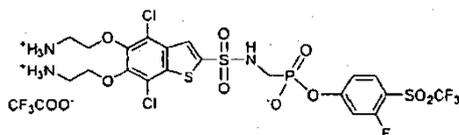
35 [([5,6-bis(2-amonioretoxi)-4,7-dicloro-1-benzotien-2-il]-sulfonil)-amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,9 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 4,4 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,3 (d, 2H); EM m/z 613 (M+1).



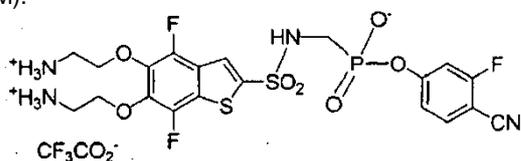
5 [({[5,6-bis(2-aminoetoxi)-4,7-dicloro-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 7,9 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 4,4 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,3 (d, 2H); EM m/z 663 (M+1).



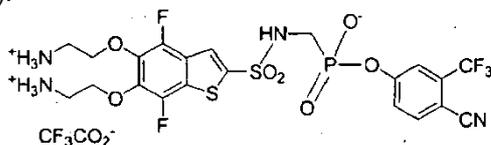
10 [({[5,6-bis(2-aminoetoxi)-4,7-dicloro-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 3-fluoro-4-[(trifluorometil)sulfonil]fenilo

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 8,00 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,40 (t, 4H), 3,50 (t, 4H), 3,35 (d, 2H); EM m/z 720 (M).



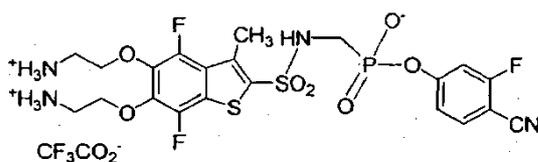
15 [({[5,6-bis(2-aminoetoxi)-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 7,85 (s a, 1H), 7,5 (t a, 1H), 7,1 (m, 1H), 4,5 (dos d a, 4H), 3,4 (m, 4H), 3,3 (d, 2H, oculto); EM m/z 581 (M+1).



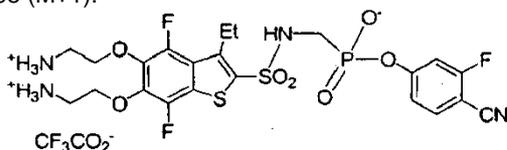
20 [({[5,6-bis(2-aminoetoxi)-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 7,9 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,55 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 3,3 (d, 2H, oculto); EM m/z 631 (M+1).



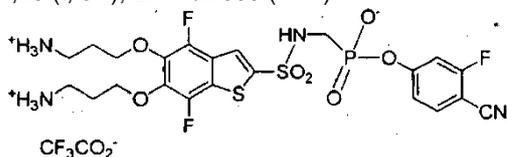
25 [({[5,6-bis(2-aminoetoxi)-3-metil-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 7,49 (t, 1H), 6,99-7,08 (m, 2H), 4,50 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 3,42 (m, 4H), 3,32 (d, 2H), 2,72 (s, 3H); EM m/z 595 (M+1).



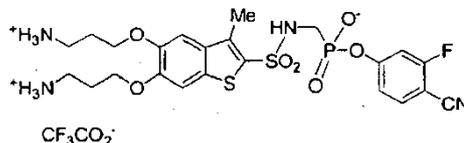
30 [({[5,6-bis(2-aminoetoxi)-3-etil-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 7,50 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,50 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,30 (d, 2H), 3,20 (c, 2H), 1,25 (t, 3H); EM m/z 609 (M+1).



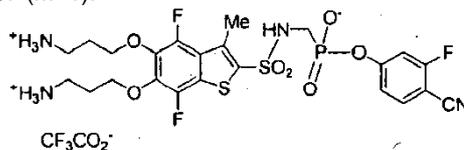
5 [[{[5,6-bis(3-amoniopropoxi)-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,8 (s a, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,1 (m, 2H), 4,4 (dos t, 4H), 3,3 (d, 2H, oculto), 3,25 (m, 4H), 2,2 (m, 4H); EM m/z 609 (M+1).



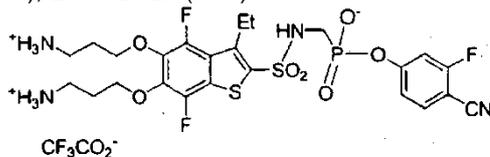
10 [[{[5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,4 (s, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,2 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,9 (dd, 1H), 4,3 (m, 4H), 2,5 (s, 3H), 2,3 (m, 4H); EM m/z 587 (M+1).



15 [[{[5,6-bis(3-amoniopropoxi)-4,7-difluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,45 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H); 4,4 (dos t, 4H), 3,53 (d, 2H, oculto), 3,25 (m, 4H), 2,7 (s, 3H), 2,2 (m, 4H); EM m/z 623 (M+1).

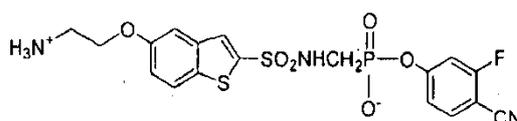


20 [[{[5,6-bis(3-amoniopropoxi)-4,7-difluoro-3-etil-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,50 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,38 (t, 2H), 3,40 (d, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,20 (c, 2H), 2,20 (m, 4H), 1,25 (t, 3H); EM m/z 637 (M+1).

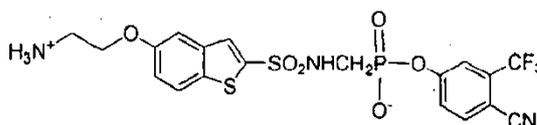
#### EJEMPLO 6

Utilizando los procedimientos de hidrogenación anteriores, se prepararon los siguientes compuestos:



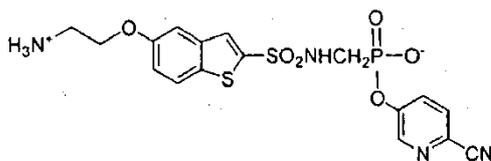
30 [[{[5-(2-amoniopropoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 11,1 Hz, 1,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,6 Hz, 1,9 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 12,5 Hz, 2H); EM m/z 486 (M+1).

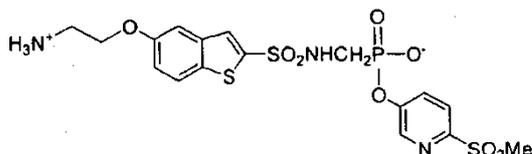


40 [[{[5-(2-amoniopropoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo

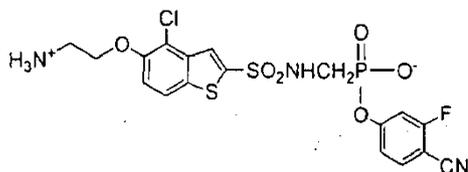
RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,79 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,5 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 12,8 Hz, 2H); EM m/z 536 (M).



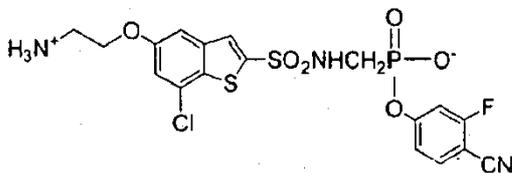
5 [[{5-(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il}sulfonil]amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,4 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,7 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,5 (d, 1H),  
 7,3 (dd, 1H), 4,3 (t, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,25 (d, 2H); EM m/z 469 (M).



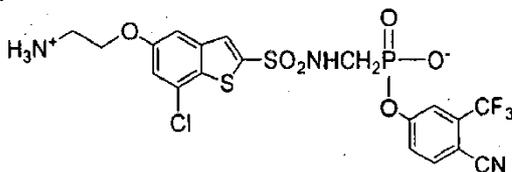
10 [[{5-(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il}sulfonil]amino)metil]fosfonato de 6-metilsulfonilpiridin-3-ilo  
 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,42 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,21 (dd,  
 1H), 4,28 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,18 (s, 3H); EM m/z 521 (M+1).



15 [[{5-(2-amonioetoxi)-4-cloro-1-benzotien-2-il}sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,57 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J =  
 8,8 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,49 (t, d = 4,8 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 4,9 Hz, 2H); EM m/z 519 (M).



20 [[{5-(2-amonioetoxi)-7-cloro-1-benzotien-2-il}sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,83 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J =  
 2,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 13,3 Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,3 Hz, 2,1 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,41 (t,  
 J = 4,3 Hz, 2H); EM m/z 519 (M).

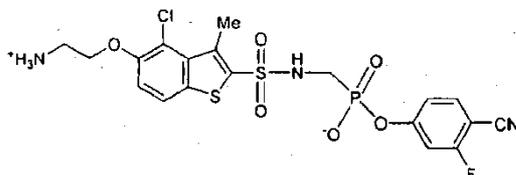


25 [[{5-(2-amonioetoxi)-7-cloro-1-benzotien-2-il]-sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,85 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,32 (d, J  
 = 2,0 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H); EM m/z 571 (M).



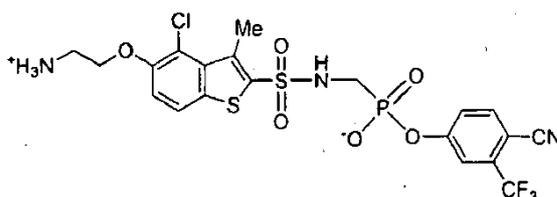
30 [[{5-(2-amonioetoxi)-7-cloro-1-benzotien-2-il}sulfonil]amino)metil]fosfonato de 3-fluoro-4-  
 [(trifluorometil)sulfonil]fenilo

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 7,88 (s, 1H), 7,77 (t,  $J = 8,75$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 10,7$  Hz, 2H), 4,32 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 3,43 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 3,35 (d,  $J = 12,9$  Hz, 2H); EM m/z 627 (M).



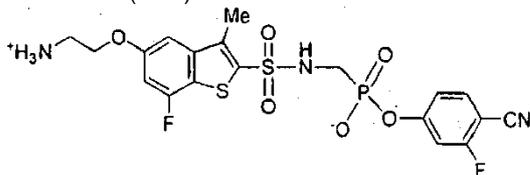
5  
 [[{[5-(2-amonioetoxi)-4-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo se preparó en dos etapas. Después de la primera etapa, el producto en bruto [EM m/z 560 (M+)] se usó en la segunda etapa.

10  
 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 7,80 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,35 (t, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,38 (d, 2H), 2,95 (s, 3H); EM m/z 534 (M+1).

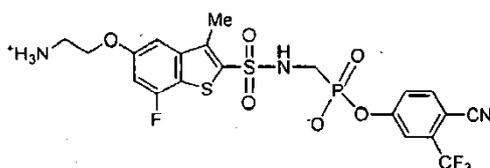


15  
 Se preparó [[{[5-(2-amonioetoxi)-4-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo en dos etapas con un rendimiento total del 10 %. La primera reacción se controló por CL-EM y el producto en bruto se usó como tal.

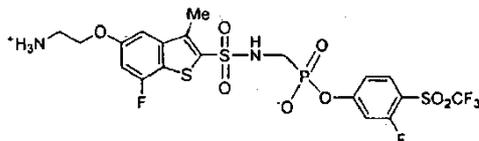
RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 7,80 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,30 (m, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,38 (d, 2H), 2,95 (s, 3H); EM m/z 584 (M+1).



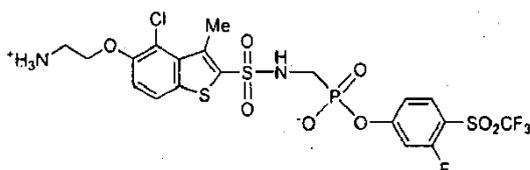
20  
 [[{[5-(2-amonioetoxi)-7-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 7,28 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,16 (dd,  $J = 11,2, 2,3$  Hz, 1H), 7,05 (dd,  $J = 11,1$  Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,96 (m, 2H) 4,35 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 3,43 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 2,58 (s, 3H); EM m/z 518 (M).



25  
 [[{[5-(2-amonioetoxi)-7-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo  
 30  
 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 7,64 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,58 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,36 (dd,  $J = 8,4$  Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H) 7,01 (dd,  $J = 10,8$  Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,32 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 3,40 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H); EM m/z 568 (M).

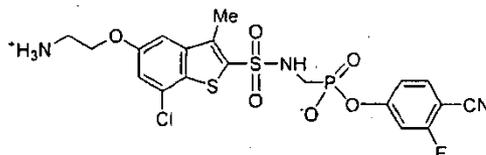


35  
 [[{[5-(2-amonioetoxi)-7-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 3-fluoro-4-(trifluorometil)sulfonil]fenilo  
 RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 7,70 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,16 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,02 (dd,  $J = 10,8$  Hz, 2,4 Hz, 1H) 7,01 (dd,  $J = 10,8$  Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,33 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,42 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H) 3,35 (d,  $J = 12,6$  Hz, 2H), 2,60 (s, 3H); EM m/z 625 (M).

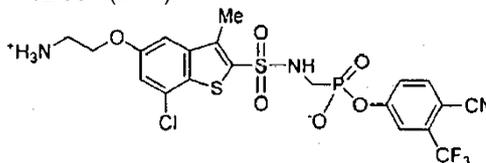


Se preparó [[[5-(2-amonioetoxi)-4-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonyl]amino]metil]fosfonato de 4-ciano-3-[(trifluorometil)sulfonyl]-fenilo en dos etapas con un rendimiento total del 8 %. La primera reacción se controló por

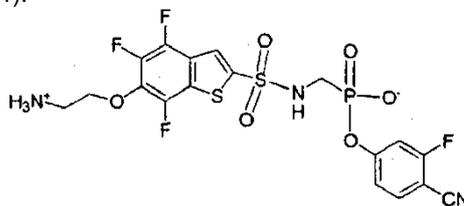
5 RMN <sup>1</sup>H(500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,75 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,35 (d, 2H), 2,95 (s, 3H); EM m/z 641 (M+1).



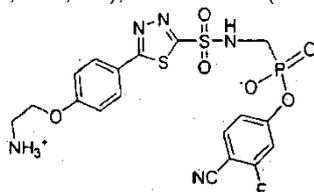
10 [[[5-(2-Amonioetoxi)-7-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonyl]amino]metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,50 (t, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,70 (m 1H), 4,38 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,35 (d, 2H), 2,60 (s, 3H); EM m/z 534 (M+1).



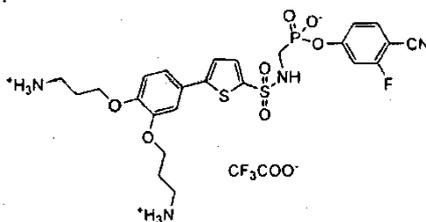
15 [[[5-(2-amonioetoxi)-7-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonyl]amino]metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,60 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 4,32 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,30 (d, 2H), 2,60 (s, 3H); EM m/z 584 (M+1).



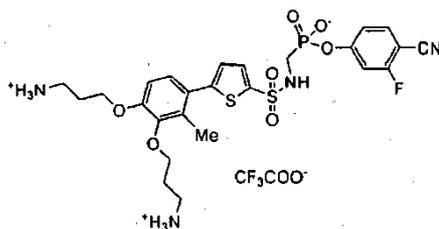
20 [[[6-(2-amonioetoxi)-4,5,7-trifluoro-1-benzotien-2-il]sulfonyl]-amino]metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo.  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,03 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,23 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,47 (t, 2H), 3,29 (2H), 3,01 (d, J = 12,6 Hz, 2H); EM m/z 540 (M+1).



25 Se preparó {[[[5-[4-(2-amonioetoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]sulfonyl)-amino]metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo con un rendimiento total del 11 % después de la purificación por HPLC de fase inversa.  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,00 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,70 (m, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,32 (d, 2H); EM m/z 540 (M+1).

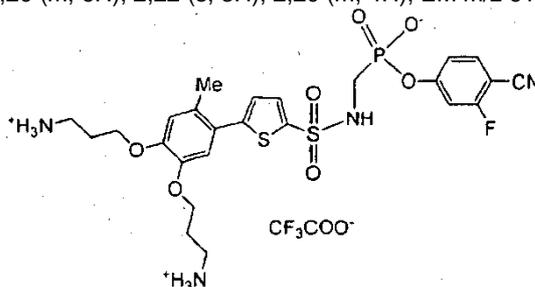


30 {[[[5-[3,4-bis(3-amoniopropoxi)fenil]tiofen-2-il]sulfonyl)-amino]metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,50 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,10 (m, 3H), 4,20 (m, 4H), 3,20 (m, 6H), 2,20 (m, 4H); EM m/z 598 (M+1).



5 {{{[5-[3,4-bis(3-amoniopropoxi)-2-metilfenil]tiefen-2-il]sulfonil}amino]metil}fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,60 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,20 (m, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (m, 4H); EM m/z 613 (M+1).

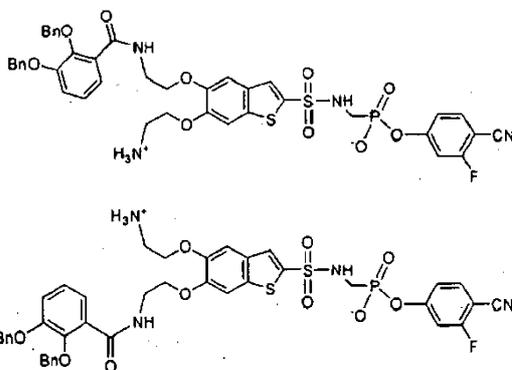


10 {{{[5-[4,5-bis(3-amoniopropoxi)-2-metilfenil]tiefen-2-il]-sulfonil}amino]metil}fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,60 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 4,22 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,22 (d, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,20 (m, 4H); EM m/z 613 (M+1).

#### EJEMPLO 7

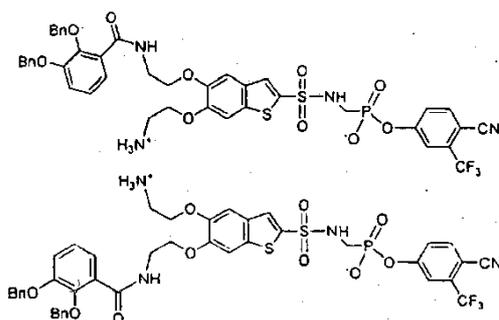
15 PREPARACIÓN DE [{{{[6-(2-AMMONIOETOXI)-5-(2-[[2,3-BIS(BENCILOXI)BENZOIL]AMINO)ETOXI]-1-1-BENZOTIEN-2-IL]-SULFONIL}AMINO)METIL]FOSFONATO DE 4-CIANO-3-FLUOROFENILO Y [{{{[5-(2-AMMONIOETOXI)-6-(2-[[2,3-BIS(BENCILOXI)BENZOIL]AMINO)ETOXI]-1-1-BENZOTIEN-2-IL]-SULFONIL}AMINO)METIL]FOSFONATO DE 4-CIANO-3-FLUOROFENILO



20 A una solución de [{{{[5,6-bis(2-amoniotoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino]metil}fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo (72 mg, 0,12 mmol) en 2 ml de DMF a 0 °C se le añadió una mezcla de ácido 2,3-bis(benciloxi)benzoico, HATU y DIEA en DMF. La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1 h y el avance se supervisó por CL-EM. La mezcla de reacción se neutralizó con TFA, se purificó por HPLC de fase inversa y se liofilizó durante una noche para dar la mezcla de producto.

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,75(d, 1H), 7,50-7,30 (m, 10H), 7,22-7,06 (m, 8H), 5,20 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,86 (m, 2H), 3,36 (d, 2H), 3,26 (m, 2H); EM m/z 861 (M+1).

30 Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:



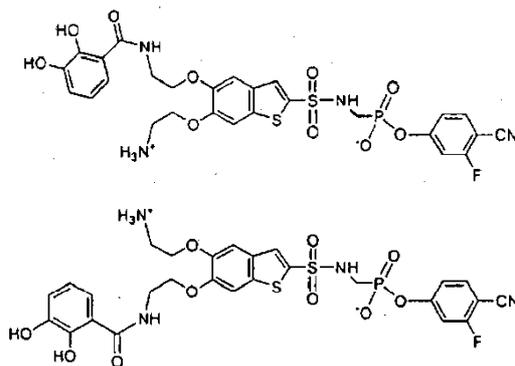
5  
 10  
 15

[[[6-(2-aminoetoxi)-5-(2-[[3,4bis(benciloxi)benzoílo]-amino]etoxi)-1-benzotien-2il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo y [[5-(2-aminoetoxi)-6-(2-[[3,4-bis(benciloxi)benzoílo]amino]etoxi)-1-benzotien-2il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,70(m, 4H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 6H), 7,35 (m, 5H), 7,10 (d, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,30 (m, 4H), 3,90 (m, 2H), 3,32 (d, 2H), 3,26 (m, 2H); EM m/z 911 (M+1).

## EJEMPLO 8

10  
 15

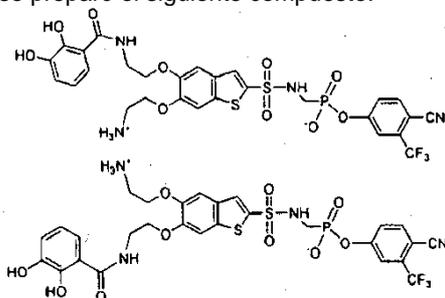
PREPARACIÓN DE ([[6-(2-AMMONIOETOXI)-5-{2[(2,3-DIHIDROXIBENZOIL)AMINO]ETOXI}-1-BENZOTIEN-2YL}SULFONIL]-AMINO)METILFOSFONATO DE 4-CIANO-3-FLUOROFENILO Y ([[5-(2-AMMONIOETOXI)-6-{2-[(2,3-DIHIDROXIBENZOIL)AMINO]ETOXI}-1-BENZOTIEN-2-IL}SULFONIL]AMINO)METILFOSFONATO DE 4-CIANO-3-FLUOROFENILO



20  
 25

A una solución de la mezcla de producto del Ejemplo anterior (6 mg) en 5 ml de MeOH a temperatura ambiente se añadió 1 mg de negro de Pd. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno gas durante una noche y el progreso de la reacción se supervisó por CL-EM. La mezcla de reacción se neutralizó con TFA y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa y se liofilizó durante una noche para dar la mezcla de producto.  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,74 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,95 (m, 2H), 3,30 (d, 2H), 3,26 (m, 2H); EM m/z 681 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

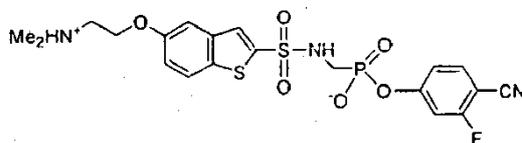


30  
 35

[[[6-(2-aminoetoxi)-5-(2-[[3,4-dihidroxibenzoílo]-amino]etoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo y [[5-(2-aminoetoxi)-6-(2-[[3,4-dihidroxibenzoílo]amino]etoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,70 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,30 (m, 4H), 3,90 (m, 2H), 3,32 (d, 2H), 3,26 (m, 2H); EM m/z 731 (M+1).

## EJEMPLO 9

## PREPARACIÓN DE {{{5-[2-DIMETILAMMONIO-ETOXI]-1-BENZOTIEN-2-IL}SULFONIL)AMINO}METIL}FOSFONATO DE 4-CIANO-3-FLUOROFENILO



5

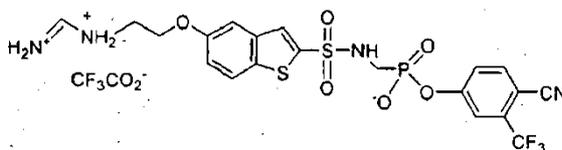
Una solución de [{{{5-(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il}sulfonil}-amino}metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo (13,1 mg, 0,027 mmol), formaldehído ac. al 37 % (4,1  $\mu$ l, 0,054 mmol) y  $\text{NaCNBH}_3$  (54  $\mu$ l, 1,0 M THF) en 2:1 de THF-MeOH se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró al vacío y se disolvió en MeCN ac. al 10 %.

10

La solución se purificó por HPLC. Después de liofilización se obtuvo el producto. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 7,87 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,21 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,14 (dd,  $J = 8,5, 2,1$  Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 4,45 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 3,67 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,04 (s, 6H); EM  $m/z$  513 (M+1).

## EJEMPLO 10

## PREPARACIÓN DE {{{5-[2-((IMINIOMETIL)AMINO)ETOXI]-1-BENZOTIEN-2-IL}SULFONIL]-AMINO}METIL}FOSFONATO TRIFLUOROACETATO DE 4-CIANO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENILO



20

A una solución agitada del [{{{5-(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il}sulfonil}-amino}metil]fosfonato de 4-ciano-3-trifluorometilfenilo (8 mg, 0,0149 mmol) en 5:1 de  $\text{H}_2\text{O}$ -MeCN a 0  $^\circ\text{C}$  se le añadió clorhidrato de formimidato de etilo (16 mg, 0,149 mmol), seguido de NaOH ac. 5 N (20  $\mu$ l, 0,10 mmol); (pH~ 8,5). Después de 45 min, la mezcla en bruto se purificó por HPLC en una columna de fase inversa  $\text{C}_{18}$ . Después de liofilización, se obtuvieron 3,6 mg en forma de una mezcla 3:1 de isómeros geométricos.

25

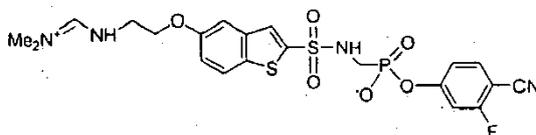
RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 8,02 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,77-7,82 (m, 4H), 7,65-7,68 (m, 4H), 7,41-7,45 (m, 4H), 7,16 (dd,  $J = 8,5$  Hz, 2,3 Hz, 2H), 4,28 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 4,22 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,81 (t,  $J = 4,7$  Hz, 2H), 3,77 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,27 (d,  $J = 12,8$  Hz, 4H); EM  $m/z$  563 (M).

30

## EJEMPLO 11

## PREPARACIÓN DE [{{{5-[2-((DIMETILIMINIO)-METIL)AMINO]ETOXI]-1-BENZOTIEN-2-IL}SULFONIL)AMINO}METIL]-FOSFONATO DE 4-CIANO-3-FLUOROFENILO

35



Una solución de [{{{5-(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il}sulfonil}-amino}metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo (12,1 mg, 0,025 mmol), NaOH ac. 1,0 N (30  $\mu$ l, 0,03 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (6,6  $\mu$ l, 0,050 mmol) se agitó a 0  $^\circ\text{C}$  durante 1 h. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se concentró al vacío y se reconstituyó con MeCN ac. al 10 %. La solución resultante se purificó por HPLC. Después de liofilización, se obtuvo el producto.

40

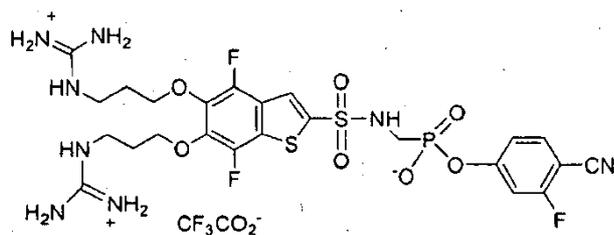
RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 8,58 (t a, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,74 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,36 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,30 (t,  $J = 8,3$ , 1H), 7,18 (dd,  $J = 8,9$  Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,01 (dd,  $J = 11,1$  Hz, 1,9 Hz, 1H), 6,99 (dd,  $J = 8,6$  Hz, 1,9 Hz, 1H), 4,23 (t,  $J = 4,6$  Hz, 2H), 3,85 (t,  $J = 4,6$  Hz, 2H), 3,07 (s, 6H); EM  $m/z$  541 (M+1).

45

## EJEMPLO 12

## PREPARACIÓN DE HIDROGENO [{{{5,6-BIS(3-[[AMINO(IMINIO)METIL]AMINO]PROPOXI)-4,7-DIFLUORO-1-BENZOTIEN-2-IL}SULFONIL)AMINO}METIL}FOSFONATO TRIFLUOROACETATO DE 4-CIANO-3-FLUOROFENILO

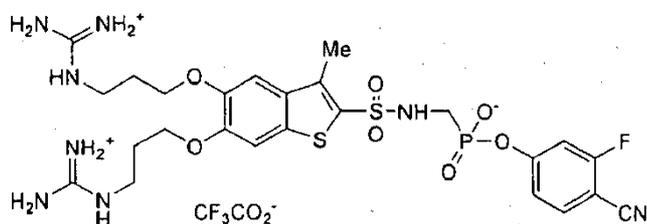
50



A [([5,6-bis(3-amoniopropoxi)-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]-sulfonil)amino]metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo (35 mg, 0,05 mmol) y 1H-pirazol-1-carboxamida (30 mg, 4 equiv.) en DMF seca (1 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,087 ml, 10 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla resultante se sometió a la purificación de HPLC usando una columna de fase inversa para proporcionar el producto (33 mg, 82 %).

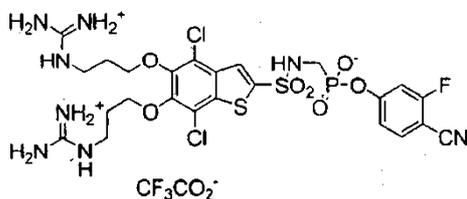
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,86 (d a, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 4,3 (dos t, 4H), 3,5 (m, 4H), 3,32 (d, 2H, oculto), 2,12 (m, 4H); EM m/z 693 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:



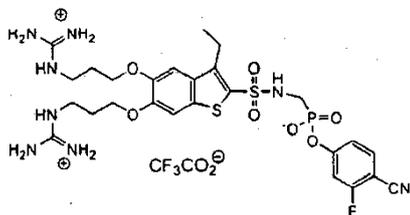
[[([5,6-bis(3-{[amino(iminio)metil]amino}propoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino]metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,52 (m, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,22 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 3,28 (d, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,16 (m, 4H); EM m/z 671 (M+1).



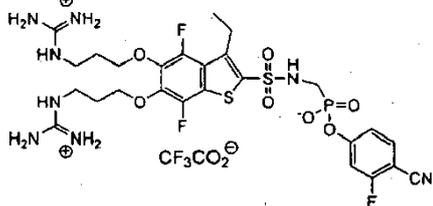
[[([5,6-bis(3-{[amino(iminio)metil]amino}propoxi)-4,7-dicloro-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino]metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,88 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,3 (t, 2H), 7,04 (m, 2H), 4,26 (dos t, 4H), 3,54 (m, 4H), 3,34 (d, 2H, oculto), 2,16 (m, 4H); EM m/z 726 (M+1).



[[([5,6-bis(3-{[amino(iminio)metil]amino}propoxi)-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino]metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,48 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,38 (c, 2H), 4,30 (c, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,36 (d, 2H), 3,20 (c, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,28 (t, 3H); EM m/z 721 (M+1).



[[[5,6-bis(3-[[amino(iminio)metil]amino]propoxi)-4,7-fluoro-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino]metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,42 (s, 1H), 7,38 (c, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 4,22 (m, 4H), 3,46 (m, 4H), 3,30 (d, 2H), 3,10 (c, 2H), 2,20 (m, 4H), 1,25 (t, 3H); EM m/z 685 (M+1).

## EJEMPLO 13

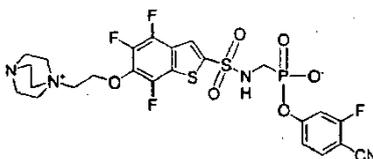
PREPARACIÓN DE {{{[5-(2-(4-AZA-1-AZONIABICICLO[2,2,2]OCT-1-IL)ETOXI)-1-BENZOTIEN-2-IL]SULFONIL)-AMINO]METIL}FOSFONATO DE 4-CIANO-3-FLUOROFENILO



A una solución agitada de hidrógeno [[[5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino]metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo (10 mg, 0,0198 mmol) en 0,5 ml de MeCN anhidro se le añadió 1-4-diazabicyclo[2,2,2]octano (44 mg, 0,396 mmol) y yoduro potásico (0,32 mg, 0,019 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 32 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con 1,5 ml de agua y después se purificó por HPLC. Después de liofilización, se obtuvo el producto.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,83 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 1,8, 10,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, d = 1,2, 8,5 Hz, 1H), 4,60 (t a, 2H), 3,85 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 3,24 (m, 8H); EM m/z 582 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior, se preparó el siguiente compuesto:

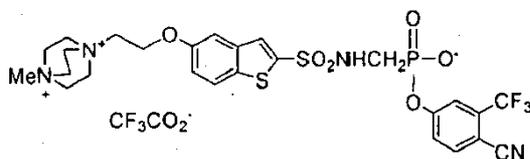


[[[6-(2-(4-aza-1-azoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il)etoxi)-4,5,7-trifluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino]metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,08 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H); EM m/z 635 (M+1).

## EJEMPLO 14

PREPARACIÓN DE [[[5-(2-(4-METIL-1,4-DIAZONIABICICLO[2,2,2]OCT-1-IL)ETOXI)-1-BENZOTIEN-2-IL]SULFONIL)-AMINO]METIL]-FOSFONATO TRIFLUOROACETATO DE 4-CIANO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENILO

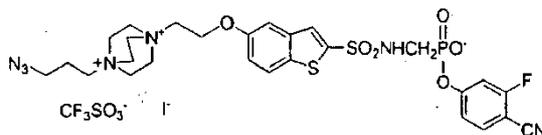


A una solución agitada de hidrógeno [[[5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino]metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo (16 mg, 0,029 mmol) en 1,0 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente se le añadió (1-metil)-1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (73 mg, 0,289 mmol) [preparado de acuerdo con J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1988, 1219] y yoduro de tetrabutilamonio, (10,8 mg, 0,029 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 36 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 3 ml de H<sub>2</sub>O y se purificó por HPLC. Después de liofilización, se obtuvo el producto.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,9 Hz, 2,2 Hz, 1H), 4,67 (s a, 2H), 4,23 (m, 6H), 4,18 (s a, 2H), 4,08 (m, 6H), 3,42 (s, 3H), 3,26 (d, J = 11,3 Hz, 2H); EM m/z 646 (M).

## EJEMPLO 15

PREPARACIÓN DE ((([5-(2-[4-(3-AZIDOPROPIL)-1,4-DIAZONIABICICLO-[2,2,2]OCT-1-IL]ETOXI)-1-BENZOTIEN-2-IL)SULFONIL]-AMINO)METIL)FOSFONATO YODURO TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 4-CIANO-3-FLUOROFENILO

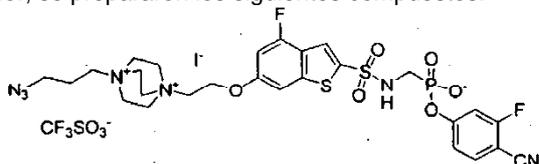


5

Una solución de hidrógeno ((([5-(2-yodoetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil)fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo (10,4 mg, 0,0174 mmol) y 3-azidopropil)-1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (32 mg, 0,087 mmol), preparado de acuerdo con el documento US 6399597B1, en 1 ml de DMF anhidra se agitó a 50 °C durante 72 h. La mezcla en bruto que contenía el producto, EM m/z 665 (M+1), se usó como tal en la siguiente reacción.

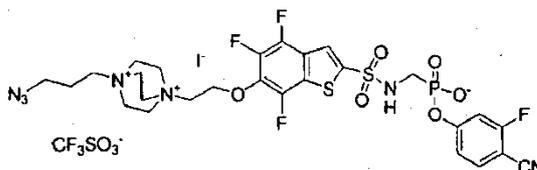
10

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:



15

(((6-[2-[4-(3-azidopropil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il]etoxi)-4-fluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil)fosfonato yoduro trifluorometanosulfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,65 (s, 1H), 7,41 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,71 (s a, 2H), 4,27 (s a, 6H), 4,21 (s a, 2H), 4,10 (s a, 6H), 3,73 (t a, 2H), 3,57 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,28 (d, 2H), 2,14 (m, 2H).



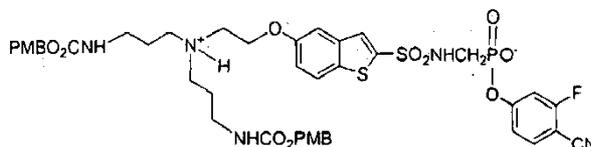
20

(((6-[2-[4-(3-azidopropil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il]etoxi)-4,5,7-trifluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil)fosfonato yoduro trifluorometanosulfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 EM m/z 718 (M).

EJEMPLO 16

PREPARACIÓN DE HIDRÓGENO [(((5-(2-(BIS[3-(((4-METOXIBENZYL)OXI]-CARBONIL)AMINO)PROPILO)AMINO)ETOXI)-1-BENZOTIEN-2-IL]SULFONIL)AMINO)METIL]-FOSFONATO DE 4-CIANO-3-FLUOROFENILO

30



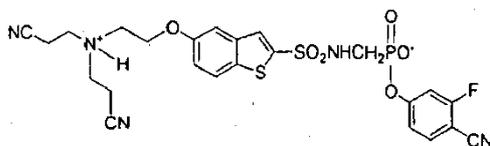
35

Una solución de hidrógeno-(((5-(2-yodoetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo (30 mg, 0,0503 mmol) en 0,5 ml de DMF anhidra se combinó con el (iminodipropano-3,1-diil) biscarbamato de bis-4-metoxibencilo (118 mg, 0,252 mmol), preparado en el Ejemplo Preparativo 20, y se agitó a 60 °C durante 6 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC. La liofilización proporcionó el producto.

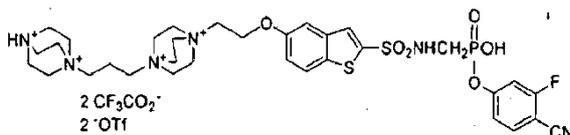
40

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,82 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,9 (d, 2H), 5,0 (s, 4H), 4,38 (t, 2H), 3,8 (s, 6H), 3,5 (t, 2H), 3,4 (d, 2H), 3,2 (m, 4H), 2,9 (m, 4H), 1,8 (m, 4H); EM m/z 929 (M+1).

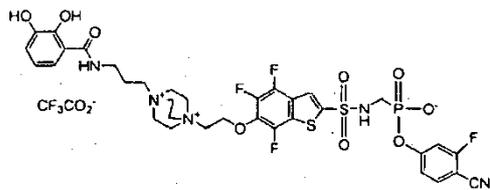
Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:



Se preparó hidrógeno [([5-(2-[bis(2-cianoetil)amino]etoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo a partir de hidrógeno [([5-(2-yodoetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo y 3,3'-iminopropio-nitrilo a 80 °C durante 7 h.  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,8 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,2 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,0 (dd, 1H), 4,2 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,1 (t, 4H), 2,6 (t, 4H); EM m/z 592 (M+1).

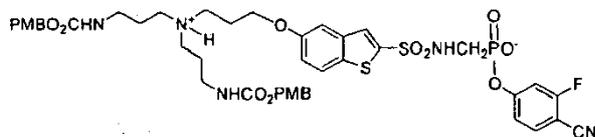


Se preparó [([6-(2-(4-[3-(1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il)propil]-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il)etoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil]fosfonato bis-trifluoroacetato bis-triflato de 4-ciano-3-fluorofenilo a partir de hidrógeno([5-(2-yodoetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo y bis-triflato de 1,1'-propano-1,3-diilbis(4-aza-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano después de calentamiento a 60 °C durante 6 h en un tubo cerrado herméticamente.  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,8 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 4,65 (s a, 2H), 4,25 (m, 6H), 4,18 (m, 8H), 3,6 (m, 2H), 3,4 (m, 6H), 3,2 (m, 8H), 2,4 (m, 2H); EM m/z 367 (M+1)/2.



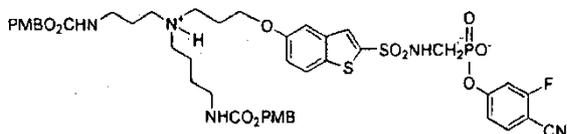
{[6-(2-(4-[3-(2,3-Dihidroxibenzoilo)amino]propil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il)etoxi]-4,5,7-trifluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil)-amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo.  
 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,94 (s, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 4,24 (m, 8), 4,20 (m, 2), 4,09 (m, 8), 3,55 (m, 2), 2,24 (m, 2H); EM m/z 828 (M-1).

Utilizando el procedimiento anterior y sustituyendo hidrógeno([5-(2-yodoetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluoro-fenilo por hidrógeno [([5-(3-cloropropoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo se preparó el siguiente compuesto:



hidrógeno([5-(3-[bis(3-((4-metoxibencil)oxi)carbonil)amino]-propil]amino)propoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,74 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,3 (d, 4H), 7,2 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 4H), 5,0 (s, 4H), 4,2 (t, 2H), 3,8 (s, 6H), 3,4 (t, 2H), 3,3 (d, 2H), 3,25 (m, 8H), 2,2 (m, 2H), 1,9 (m, 4H); EM m/z 943 (M+1).

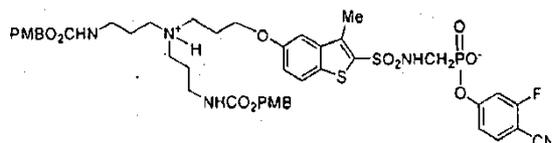
Utilizando el procedimiento anterior y sustituyendo hidrógeno([5-(2-yodoetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluoro-fenilo por hidrógeno [([5-(3-cloropropoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo y (iminodipropano-3,1-diil) biscarbamato de bis-4-metoxibencilo por 5-({3-[(4-metoxibencilcarbonil)amino]pentanoato de 4-metoxibencilo se preparó el siguiente compuesto:



hidrógeno[(((5-(3-((4-(4-metoxibencil)oxi)carbonil)amino)-butil)[3-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)amino)propil]amino) propoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,74 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (t, 4H), 7,2 (d, 1H), 7,0 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,8 (t, 4H), 4,98 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,4 (t, 2H), 3,25 (d, 2H), 3,2 (m, 8H), 2,2 (s a, 2H), 1,95 (s a, 2H), 1,7 (s a, 2H), 1,6 (s a, 2H); EM m/z 957 (M+1).

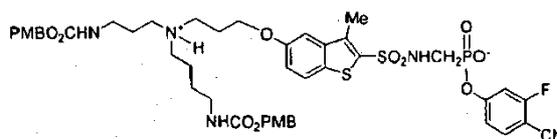
Utilizando el procedimiento anterior y sustituyendo hidrógeno[(((5-(2-yodoetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo por hidrógeno[(((5-(3-cloropropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo se preparó el siguiente compuesto:



hidrógeno [(((5-(3-(bis(3-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)amino)-propil]amino)propoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]-sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,65 (d, 1H), 7,25 (m, 6H), 7,18 (d, 1H), 6,8 (m, 6H), 5,0 (s, 4H), 4,2 (t, 2H), 3,7 (s, 6H), 3,4 (t, 2H), 3,2 (m, 8H), 2,5 (s, 3H), 2,2 (s a, 2H), 1,9 (s, 4H); EM m/z 957 (M+1).

Utilizando el procedimiento anterior y sustituyendo hidrógeno-(((5-(2-yodoetoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil]-fosfonato de 4-ciano-3-fluoro-fenilo por hidrógeno[(((5-(3-cloropropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo y (iminodipropano-3,1-diil) biscarbamato de bis-4-metoxibencilo por 5-((3-((4-metoxibencil)carbonil)amino)pentanoato de 4-metoxibencilo se preparó el siguiente compuesto:

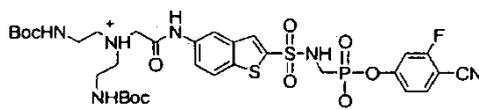


hidrógeno [(((5-(3-((4-(4-metoxibencil)oxi)carbonil)-amino)butil)[3-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)amino)propil]-amino)propoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]-sulfonil)amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,6 (d, 1H), 7,2 (m, 6H), 7,18 (d, 1H), 6,8 (m, 6H), 4,95 (s, 1H), 4,2 (t, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,40 (m, 2H), 3,2 (m, 8H), 2,2 (s a, 2H), 1,95 (s a, 2H), 1,8 (s a, 2H), 1,6 (s a, 2H); EM m/z 971 (M+1).

#### EJEMPLO 17

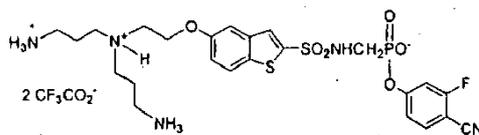
PREPARACIÓN DE N',N'-BIS(2-((*TERC*-BUTOXICARBONIL)AMINO)ETIL)-N-(2-(((4-CIANO-3-FLUOROFENOXI)(HIDROXI)FOSFORIL]METIL]AMINO)SULFONIL]-1-BENZOTIEN-5-IL)GLICINAMIDA



A una solución agitada de (iminodietano-2,1-diil)biscarbamato de di-*terc*-butilo (7,2 mg, 0,02 mmol, en bruto, del Ejemplo Preparativo 39) en DMSO (500 µl) a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron hidrógeno[(((5-((bromoacetil)amino)-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)-metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo (6,7 mg, 0,01 mmol), del Ejemplo Preparativo 61, y diisopropiletilamina (10 µl, 0,06 mmol), respectivamente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 45 min, se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC preparativa (Thermo, Aquasil C18, 250 x 21,2 mm, 5 µm; eluyente MeOH/H<sub>2</sub>O [conteniendo ambos HCO<sub>2</sub>H al 0,05 %], gradiente lineal 20/80→95/5 durante 45 min), para proporcionar el producto en forma de una película de color blanco. EM m/z 783 (M-1).

#### EJEMPLO 18

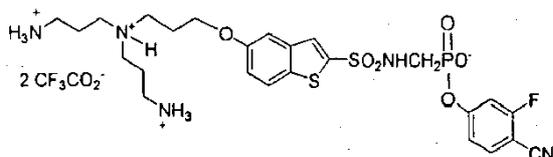
PREPARACIÓN DE HIDROGENO [(((5-(2-[BIS(3-AMMONIOPROPOXI)AMINO)ETOXI]-1-BENZOTIEN-2-IL]-SULFONIL)AMINO)METIL]FOSFONATO BIS-TRIFLUOROACETATO DE 4-CIANO-3-FLUOROFENILO



A una solución del producto del Ejemplo 15 (19 mg, 0,0205 mmol), en diclorometano anhidro (1,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió TFA (300 µl, 3,89 mmol). Después de agitar durante 10 min, la mezcla se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC. La liofilización dio el producto.

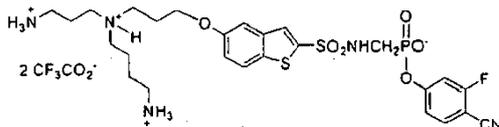
RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,8 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,2 (dd, 1H), 7,0 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 4,4 (s a, 2H), 3,6 (s a, 2H), 3,4 (s a, 4H), 3,2 (d, 2H), 3,1 (t, 4H), 2,2 (s a, 4H); EM m/z 601 (M).

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:



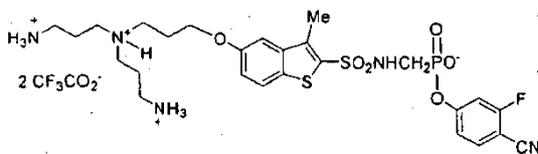
hidrógeno(((5-{3-[bis(3-aminopropil)amino]propoxi}-1-benzotien-2-il)sulfonil]amino)metil)fosfonato bis-trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,72 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,1 (dd, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (dd, 1H), 4,2 (t, 2H), 3,4 (s a, 2H), 3,35 (s a, 4H), 3,0 (t, 4H), 2,3 (m, 2H), 2,2 (m, 4H); EM m/z 616 (M).



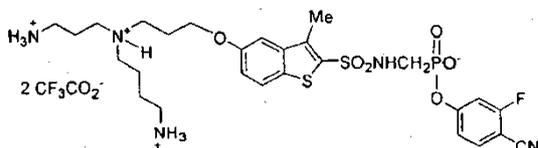
hidrógeno(((5-{3-[(4-aminobutil)-(3-aminopropil)amino]propoxi}-1-benzotien-2-il)sulfonil]amino)metil)fosfonato bis-trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,73 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 4,2 (t, 2H), 3,5 (t, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,3 (d, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,0 (t, 4H), 2,32 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,8 (m, 2H); EM m/z 630 (M).



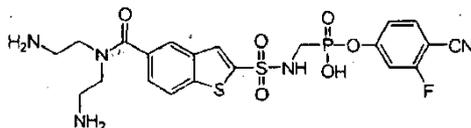
hidrógeno (((5-{3-[bis(3-aminopropil)amino]propoxi}-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]amino)metil)fosfonato bis-trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,6 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 4,2 (t, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,05 (t, 8H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (s a, 2H), 2,15 (s a, 4H); EM m/z 630 (M).



hidrógeno (((5-{3-[(4-aminobutil)-(3-aminopropil)amino]propoxi}-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]amino)metil)fosfonato bis-trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

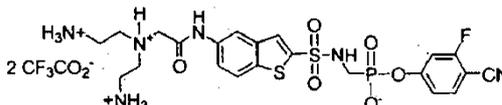
RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,6 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 4,2 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,35 (d, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,8 (m, 2H); EM m/z 643 (M).



hidrógeno (5-(bis(2-aminoetil)carbamoilo)benzo[b]tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo

El producto se purificó disolviendo el residuo de reacción en metanol acuoso al 40 % (3 ml) aplicándolo a una columna de HPLC de fase inversa 250 x 21,2 mm Aquasil C18 y eluyendo con un gradiente lineal de metanol al 20 % - 55 %/agua (tiempo de elusión de 30 min, se eluye en ~20 min) para producir el producto en forma de un sólido amorfo de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,10-8,08 (m, 2H); 7,99 (s, 1H); 7,64-7,55 (m, 2H); 7,21 (d, J = 11,0, 1H); 7,11 (d, J = 8,4, 1H); 3,87 (s a, 2H); 3,64 (s a, 2H); 3,26 (d, J = 12,5, 2H); 3,06 (s a, 2H); EM m/z 554 (M).



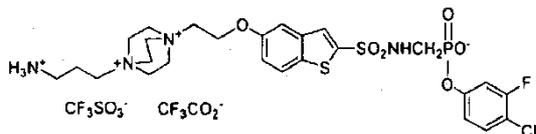
bis(trifluoroacetato) de N'2',N'2'-bis(2-aminoetil)-N-{2-[[{(4-ciano-3-fluorofenoxi)(hidroxi)fosforil]-metil}amino]sulfonil]-1-benzotien-5-il}glicinamida (sal)

El producto se purificó por HPLC preparativa (Thermo, Aquasil C18, 250 x 21,2 mm, 5 μm; eluyente MeOH/H<sub>2</sub>O [conteniendo ambos HCO<sub>2</sub>H al 0,05 %], gradiente lineal 20/80→95/5 durante 45 min). Las fracciones deseadas se concentraron, se suspendieron en AcOEt que contenía trazas de TFA/MeOH, el material sólido se recogió por filtración, se aclaró con AcOEt y se secó a alto vacío para proporcionar el producto en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,08 (s a, 1H), 8,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,88-7,44 (m, 10H), 7,23 (dd, J = 11,9, 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 4H (están solapados con señales de agua), 3,00-2,78 (m, 8H); EM m/z 583 (M-1).

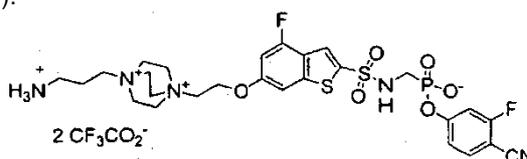
#### EJEMPLO 19

Utilizando el protocolo de reducción que se encuentra en el Ejemplo 5, se prepararon los siguientes compuestos:



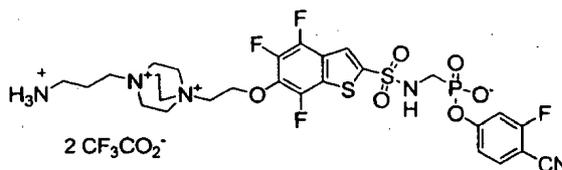
(([5-{2-[4-(3-amoniopropil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il]-etoxi}-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil)fosfonato trifluoroacetato trifluorometanosulfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,77 (d, J = 9,2 Hz 1H), 7,56 (s, 1H) 7,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,3 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,9 Hz, 2,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,79 (t, J = 7,0 2H), 4,27 (s a, 6H), 4,21 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,17 (s a, 6H) 3,75 (m, 2H), 3,24 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,27 (m, 2H); EM m/z 641 (M<sup>+</sup>).



(([6-{2-[4-(3-amoniopropil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il]-etoxi}-4-fluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil)fosfonato bis-trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

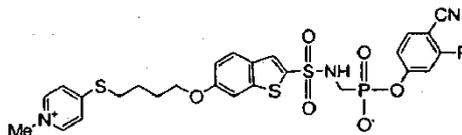
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,45 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,96 (m, 1H); EM m/z 692 (M).



4-ciano-3-fluorofenil-(((6-{2-[4-(3-amoniopropil)-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]oct-1-il]-etoxi}-4,5,7-trifluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)metil)fosfonato bis-trifluoroacetato  
EM m/z 692 (M).

#### EJEMPLO 20

PREPARACIÓN DE 4-[[4-((2-(((4-CIANO-3-FLUOROFENOXI)(HIDROXIL)-FOSFORIL)METIL)AMINO)SULFONIL]-1-BENZOTIEN-6-IL)-OXI]BUTIL]TIO)-1-METILPIRIDINIO

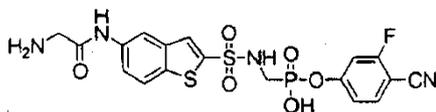


5 A una solución agitada de hidrógeno {{{[6-[4-(piridin-4-iltio)butoxi]-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino}metil}fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo (0,013 g, 0,021 mmol) en DMSO anhidro (0,126 ml) se le añadió yodometano (0,003 mg, 0,021 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,0027 g, 0,021 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se purificó por HPLC usando una columna C<sub>18</sub> de fase inversa para proporcionar, después de liofilización, el producto.

10 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8,47 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,05 (m, 3H), 4,23 (s, 3H), 4,19 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,29 (d, 2H), 2,05 (m, 4H); EM m/z 622 (M).

15 EJEMPLO 21

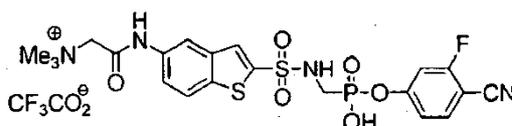
PREPARACIÓN DE HIDROGENO {{{[5-((AMINOACETIL)AMINO]-1-BENZOTIEN-2-IL)-SULFONIL]AMINO}METIL}FOSFONATO DE 4-CIANO-3-FLUOROFENILO



20 A una solución agitada de hidrógeno {{{[5-[(bromoacetil)amino]-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino}metil}fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo, preparada en el Ejemplo Preparativo 61, (3 mg, 0,005 mmol) en 2 ml de metanol/agua (1:1) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH (2 ml, 30 %). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó dos veces por HPLC preparativa (Thermo, Aquasil C18, 250 x 21,2 mm, 5 μm; eluyente MeOH/H<sub>2</sub>O [conteniendo ambos HCO<sub>2</sub>H al 0,05 %], gradiente lineal 5/95→95/5 durante 45 min), para proporcionar el producto en forma de una película de color blanco.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ (ppm): 8,51 (s a, 1H), sistema ABX (δ<sub>A</sub> = 7,88, δ<sub>B</sub> = 7,61, δ<sub>X</sub> = 8,29, J<sub>AB</sub> = 8,8 Hz, J<sub>BX</sub> = 1,8 Hz, J<sub>AX</sub> = 0 Hz, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 11,1, 2,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,66 (s a, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,31 (d, J = 13,1 Hz, 2H).

30 Utilizando este procedimiento, se preparó el siguiente compuesto:

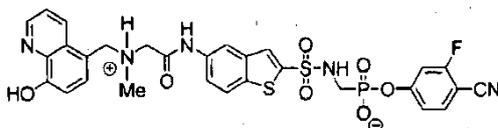


35 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(2-(*N*-(((4-ciano-3-fluorofenoxi)(hidroxil)fosforil)metil)sulfamoílo) benzo[*b*]tiofeno-5-ilamino)-*N,N,N*-trimetil-2-oxoetanaminio

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 10,78 (s, 1H), sistema ABX (δ<sub>A</sub> = 8,01, δ<sub>B</sub> = 7,58, δ<sub>X</sub> = 8,27, J<sub>AB</sub> = 8,8 Hz, J<sub>BX</sub> = 2,0 Hz, J<sub>AX</sub> = 0 Hz, 3H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 11,5, 1,9 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,30 (s, 9H), 3,11-3,02 (m, 2H).

EJEMPLO 22

45 PREPARACIÓN DE HIDROGENO [5-(2-[[8-HIDROXIQUINOLIN-5-IL]METIL]-(METIL)AMINO)ACETAMIDO)-BENZO[*B*]TIOFENO-2-SULFONAMIDO]METIL FOSFONATO DE 4-CIANO-3-FLUOROFENILO



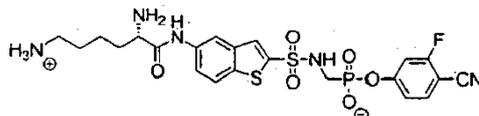
50 Etapa 1: A una solución agitada de ácido 2-(*N*-[[8-(metoximatoxi)quinolin-5-il]metil]-*N*-metilamino)acético, del Ejemplo Preparativo 40, (50 mg, 0,17 mmol) en DMF anhidra (1,5 ml) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron DIPEA (33 μl, 0,19 mmol) y reactivo de HATU (79 mg, 0,21 mmol). Después de 15 min, se añadió gota a gota una solución de hidrógeno {{{[5-amino-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino}metil}fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo

(19 mg, 0,04 mmol), preparada en el Ejemplo 4, (50 mg, 0,11 mmol), DIPEA (60  $\mu$ l, 0,34 mmol) en DMF anhidra (1,3 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h y se agitó durante 2 h más. Después, se añadió otra porción de reactivo de HATU (80 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h, se purificó por HPLC preparativa (Thermo, aquasil C18, 250 x 21,2 mm, 5  $\mu$ m; eluyente MeOH/H<sub>2</sub>O [conteniendo ambos HCO<sub>2</sub>H al 0,05 %], gradiente lineal 20/80→95/5 durante 30 min), para proporcionar hidrógeno-  
 5 {5-[2-({[8-(metoximatoxi)quinolin-5-il]metil}(metil)amino)acetamido]benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamido]metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo en forma de un sólido de color blanquecino.  
 EM m/z 711 (M-1).

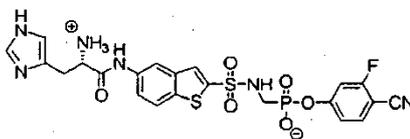
10 Etapa 2: A una solución agitada de 20 mg del producto de la etapa anterior en metanol anhidro (2 ml) a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió una solución metanólica de HCl 3 N (430  $\mu$ l). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h, se inactivó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en MeOH/H<sub>2</sub>O (que contenía trazas de TFA) y se purificó dos veces por HPLC preparativa (Thermo, Aquasil C18, 250 x 21,2 mm, 5  $\mu$ m; eluyente MeOH/H<sub>2</sub>O [conteniendo ambos HCO<sub>2</sub>H al 0,05 %], gradiente lineal  
 15 30/70→95/5 durante 30 min), para proporcionar el producto en forma de una película pegajosa amarillenta de color verde pálido.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  (ppm): 9,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 9,05 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12-7,97 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (d *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,40-7,26 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 2 CH<sub>2</sub> están cubiertos por señales de metanol, 2,98 (s, 3H).  
 20 3H).

El material de partida sin reaccionar se recuperó después de la primera purificación de HPLC y se purificó de nuevo por HPLC preparativa (Thermo, Aquasil C18, 250 x 21,2 mm, 5  $\mu$ m; eluyente MeOH/H<sub>2</sub>O [conteniendo ambos 0,05 % HCO<sub>2</sub>H], gradiente lineal 30/70→85/15 durante 30 min), para proporcionar el producto puro (sal de TFA) de la etapa 1, en forma de un sólido pegajoso de color amarillo pálido.  
 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub> + TFA)  $\delta$  (ppm): 9,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 9,25 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 8,18-8,15 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (dd *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,36 (t *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,38 (d a, *J* = 11,6 Hz, 2H), la señal de uno de los grupos de CH<sub>2</sub> está solapada por una señal de metanol,  
 30 3,05 (s, 3H).

Utilizando el procedimiento anterior, se prepararon los siguientes compuestos:



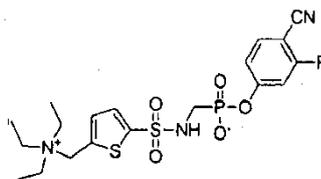
35 Se preparó hidrógeno [5-((*S*)-2,6-diaminohexanamido)benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamido]metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo usando Boc-Lys(Boc)OH, seguido de desprotección con TFA húmedo.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): sistema ABX ( $\delta_A$  = 7,95,  $\delta_B$  = 7,65,  $\delta_X$  = 8,32, *J*<sub>AB</sub> = 8,8 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 1,8 Hz, *J*<sub>AX</sub> = 0 Hz, 3H), 8,17-8,11 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 12,0, 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 2,88 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,80-1,31 (m, 6H).  
 40



45 Se preparó hidrógeno-{5-[(*S*)-2-amino-3-(1*H*-imidazol-4-il)propanamido]-benzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamido}metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo a partir de Boc-His-, seguido de desprotección con TFA húmedo.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  (ppm): 8,48-8,34 (m, xNH), sistema ABX ( $\delta_A$  = 7,89,  $\delta_B$  = 7,59,  $\delta_X$  = 8,28, *J*<sub>AB</sub> = 8,8 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 2,1 Hz, *J*<sub>AX</sub> = 0 Hz, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 11,2, 1,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 7,9, 5,8 Hz, 1H), 3,31 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,17 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H).  
 50

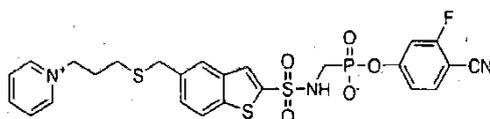
Utilizando el procedimiento anterior, descrito a lo largo de la memoria descriptiva, se prepararon los siguiente compuestos adicionales:

55 EJEMPLO 23



5 (5-((trietilamonio)metil)tiofeno-2-sulfonamido) metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
(CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,78-7,72 (m, 2H); 7,53 (s, 1H); 7,35-7,25 (m, 2H); 4,85 (s, 2H); 3,43 (s a, 6H); 3,32 (d, J = 13,1, 2H); 1,52 (s a, 9H). LRMS (+ve Scan): 490,1 (calc) 490,1 (encontrado)

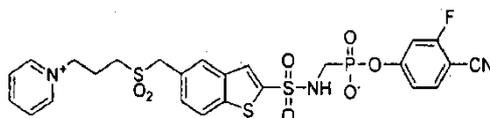
EJEMPLO 24



10 (5-((3-(piridinium-1-il)propiltio)metil)benzo[b]tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
(2:1 MeOD/D<sub>2</sub>O) δ (ppm): 8,81 (d, J = 5,4, 2H); 8,52-8,48 (m, 1H); 7,98 (t, J = 7,4, 2H); 7,86 (d, J = 8,4, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,51 (d, J = 8,4, 1H); 7,44 (t, J = 8,6, 1H); 7,08-7,00 (m, 2H); 4,67 (t, J = 7,0, 2H); 3,90 (s, 2H); 3,28 (d, J = 13,1, 2H); 2,48 (t, J = 7,0, 2H); 2,25 (quint, J = 7,0, 2H). LRMS: 592,1 (calc) 592,2 (encontrado)

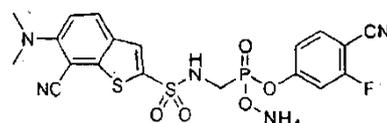
15

EJEMPLO 25



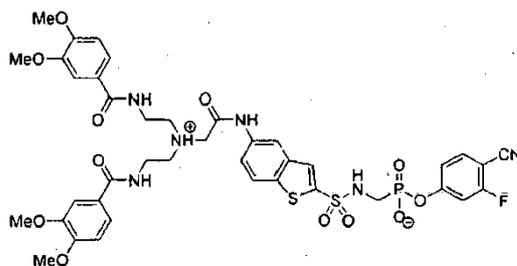
20 (5-((3-(piridinium-1-il)propilsulfonil)metil)benzo[b]tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo  
LRMS: 624,1 (calc) 624,2 (encontrado)

EJEMPLO 26



25 4-ciano-3-fluorofenilaminooxi((7-ciano-6-(dimetilamino)benzo[b]tiofeno-2-sulfonamido)metil)fosfinato  
30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 12,0, 1,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,20-7,04 (m, 4H), 3,23 (s, 6H), 2,86 (d, J = 12,8 Hz, 2H).

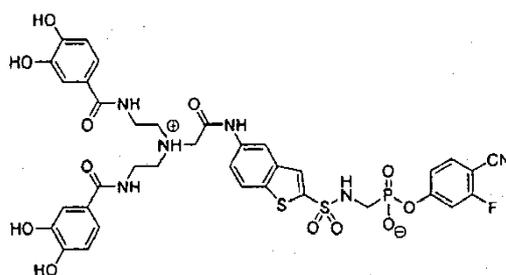
EJEMPLO 27



35 4-ciano-3-fluorofenilo hidrógeno (5-(2-(bis(2-(3,4-dimetoxibenzamido)etil)-amino)acetamido)-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato  
40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ (ppm) : 8,24-8,02 (m, 1H), 7,84 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,59 (d a, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49-7,30 (m, 5H), 7,07 (d a, J = 11,2 Hz, 1H), 6,97 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 4,60-4,20 (m, 2H), 4,00-3,60 (m, 20H), un CH<sub>2</sub> está enmascarado por MeOH. EM (m/z): 912,7 [M+H]<sup>+</sup>.

40

EJEMPLO 28

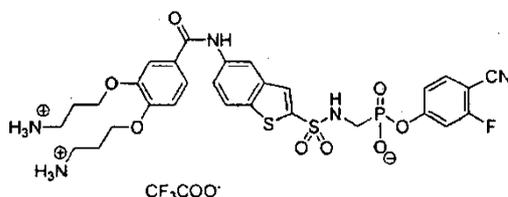


hidrógeno (5-(2-(bis(2-(3,4-dihydroxibenzamido)etil)-amino)acetamido)-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamido)-metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ (ppm) : 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d a, J = 9,1 Hz, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,45 (t, J = 8,2 Hz, 1H), sistema ABX (*J*<sub>A</sub> = 6,72, *J*<sub>B</sub> = 7,17, *J*<sub>X</sub> = 7,29, *J*<sub>AB</sub> = 8,3 Hz, *J*<sub>BX</sub> = 2,1 Hz, *J*<sub>AX</sub> = 0 Hz, 6H), 7,20-7,14 (m, 1H oculto por B), 7,06 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 4,75-4,56 (m, 2H), 3,64-3,56 (m, 4H), un CH<sub>2</sub> está oculto por MeOH, 3,02-2,87 (m, 4H). EM (m/z): 854,9 [M-H]<sup>+</sup>.

EJEMPLO 29

10

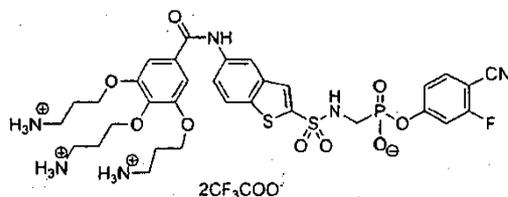


Compuesto de ácido 2,2,2-trifluoroacético con hidrógeno (5-(3,4-bis(3-aminopropoxi)benzamido)benzo[b]tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo (1:1)

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ (ppm) : 8,42-8,20 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,70-7,56 (m, 3H), 7,44 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,30-4,16 (m, 4H), 3,27 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 3,26-3,16 (m, 4H), 2,30-2,14 (m, 4H). EM (m/z) : 692,1 [M + H]<sup>+</sup>.

EJEMPLO 30

20

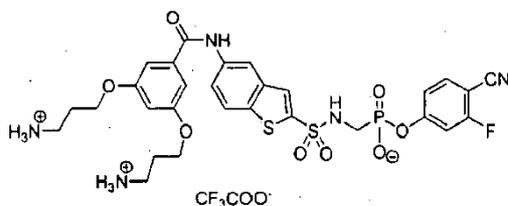


Compuesto de ácido 2,2,2-trifluoroacético con hidrógeno (5-(3,4,5-tris(3-aminopropoxi)benzamido)-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo (2:1).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ (ppm) : 8,29 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 3H), 7,06 (d a, J = 10,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35-4,13 (m, 6H), un CH<sub>2</sub> está oculto por MeOH, 3,35-3,10 (m, 6H), 2,35-2,15 (m, 6H). EM (m/z) : 765,1 [M + H]<sup>+</sup>.

EJEMPLO 31

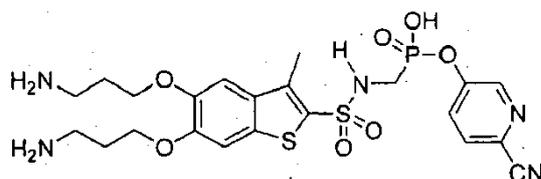
30



Compuesto de ácido 2,2,2-trifluoroacético con hidrógeno (5-(3,5-bis(3-aminopropoxi)benzamido)benzo[b]tiofeno-2-sulfonamido)metilfosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo (1:1)

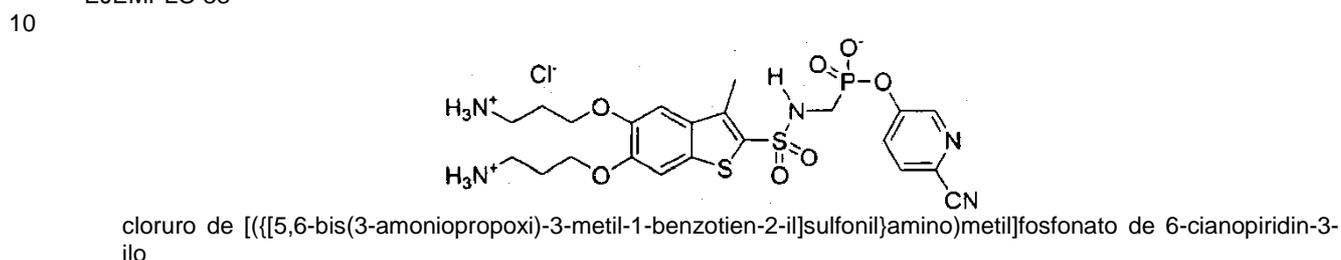
35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ (ppm) : 8,29 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,39 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,07 (dd, J = 11,0, 1,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 5,7 Hz, 4H), 3,27 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,18 (quintuplete, J = 6,4 Hz, 4H). EM (m/z): 690,0 [M - H]<sup>+</sup>.

## EJEMPLO 32

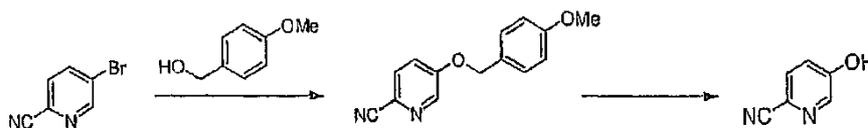


5 Hidrógeno [([5,6-bis(3-aminopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo  
El compuesto del título puede prepararse empleando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 33 posterior.

## EJEMPLO 33



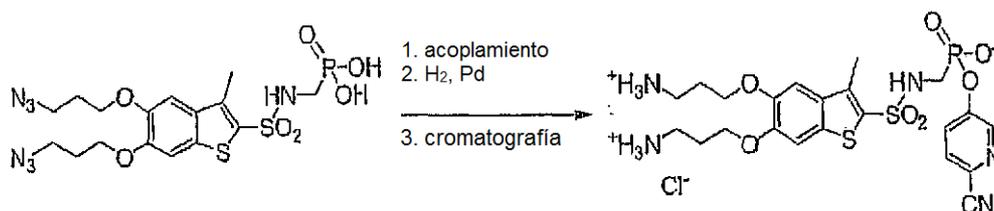
15 Etapa 1: Preparación de 5-hidroxipiridina-2-carbonitrilo:



20 A una solución de 4-metoxibencil alcohol (8,3 ml, 66,6 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (3,2 g, 79 mmol). Después de que cesara el desprendimiento de gas, se añadió 5-bromo-2-ciano-piridina (10,17 g, 55,6 mmol) en forma de un sólido. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua fría. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar un sólido de color naranja. El sólido se trituró con hexanos para retirar las impurezas menor polares. Después, el sólido resultante se disolvió en EtOAc y se trató con carbón. La mezcla se filtró y el carbón recogido se trató con EtOAc y acetona. El filtrado se concentró al vacío para dar 5-(4-metoxibenciloxi)-2-ciano-piridina (10,6 g) en forma de un sólido de color blanquecino que se volvió completamente púrpura después de un periodo de reposo.

30 A una solución de la piridina anterior (10,49 g, 43,7 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió triisopropilsilano (0,9 ml, 4,37 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, momento en el que la TLC (EtOAc al 30 %/Hex) mostró la reacción completa. La reacción se concentró al vacío y el residuo de aceite de color oscuro se purificó por cromatografía Isco combiFlash para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (5,1 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 8,22 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H)

35 Etapa 2

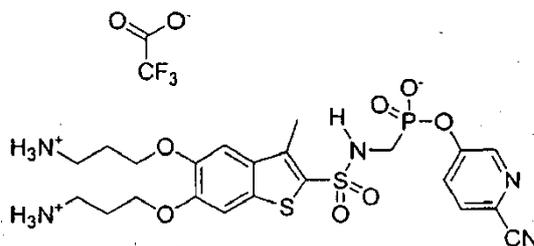


40 A mezcla de reacción que consistía en ácido [([5,6-bis(3-azidopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil)amino)metil]fosfónico (10 g, 19,2 mmol), 5-hidroxipiridina-2-carbonitrilo (3,5 g, 1,5 equiv.), tricloroacetnitrilo (10 equiv.), DMF anhidra (4 ml) y piridina anhidra (20 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 4 h a 105 °C (nota: esto se realizó en lotes con los productos de los lotes individuales combinados para purificación). La reacción se controló por CL-EM. Después de que la reacción estuvo completa, la mezcla de reacción se enfrió a

5 temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar un aceite parduzco. A la solución de este producto en bruto en metanol (50 ml) se le añadió negro de paladio (500 mg). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de 0,276 MPa (40 psi) de hidrógeno durante 6 h. La solución de color amarillo oscuro resultante se filtró y el filtrado se evaporó para dar un aceite, que se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la sal de trifluoroacetato del compuesto del título (3,8 g, pureza >95 %). La sal trifluoroacetato (7 g, producto combinado de varios lotes) se convirtió en la sal cloruro correspondiente por cromatografía de intercambio iónico sobre una resina Bio-Rad AG1-X2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (4 g) después de liofilización.

10 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,34 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,17 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 2,88 (d, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,05 (m, 4H); EM m/z 570 (M+1).

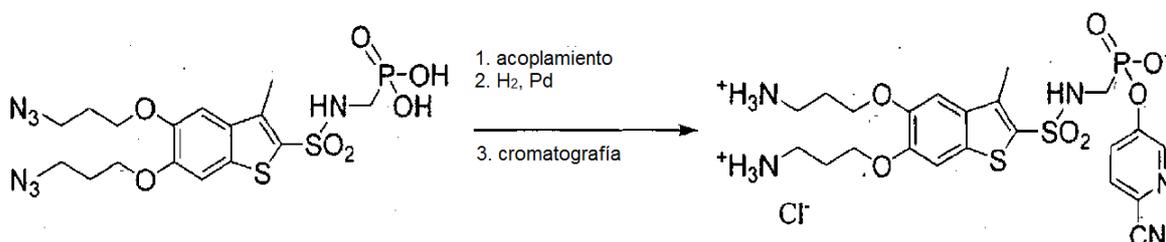
## EJEMPLO 34



5 [(((5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil)amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 6-cianopiridin-3-ilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 33.

## EJEMPLO 35

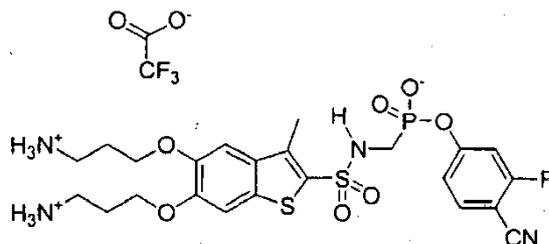


10 cloruro de [(((5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil)amino)-metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo

15 El compuesto del título se preparó a partir de ácido [(((5,6-bis(3-azidopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil)amino)metil]fosfónico y 4-ciano-3-fluorofenol usando el procedimiento indicado anteriormente para cloruro de [(((5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil)amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,4 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,92 (s a, 1H), 6,9 (d, 1H), 4,3 (m, 4H), 3,34 (d, 2H oculo), 3,27 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (m, 4H); EM m/z 587 (M+1).

## EJEMPLO 36



25 [(((5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil)amino)metil]fosfonato trifluoroacetato de 4-ciano-3-fluorofenilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con Ejemplo 29.

Ensayos biológicos:

30 Actividad enzimática: determinación de la CI<sub>50</sub>.

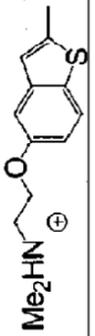
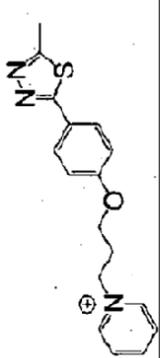
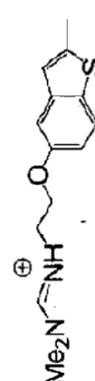
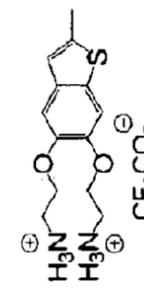
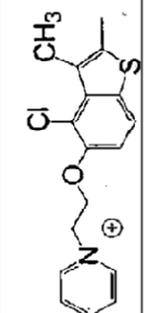
35 La actividades de las enzimas de clase C y clase A se midieron en presencia del inhibidor en un ensayo espectrofotométrico contra el sustrato comercialmente disponible, nitrocefina, mientras que la actividad de la enzima de clase D se determinó con CCF2/FA<sup>TM</sup> (Invitrogen) como sustrato en un ensayo fluorométrico. Las enzimas, TEM-1, Amp C (*P. aeruginosa*), Amp C (*A. baumannii*), P99 y Oxa-40, así como ambos sustratos, se disolvieron en tampón KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 100 mM (pH 7). Para el ensayo espectrofotométrico, el tampón también contiene BSA 0,005% y para el ensayo fluorométrico, también contiene Tween-20 0,005%. El inhibidor de ensayo se disolvió en DMSO y se diluyó 1:20 en el ensayo, lo que da lugar a un intervalo de concentración final de 50 μM a 0,0002 μM. En una microplaca de 96 pocillos, el inhibidor de ensayo se incubó con la enzima beta-lactamasa durante 40 minutos a temperatura ambiente, se añadió la solución de sustrato y la incubación continuó durante otros 40 minutos. La reacción espectrofotométrica se inactivó mediante la adición de ácido acético 2,5 N y se midió la absorbancia a 492

nm. La reacción del ensayo fluorométrico se inactivó con SDS 0,3 % y la fluorescencia se midió a una excitación de 400 nm, emisión 460 nm. La CI 50 se determinó a partir de gráficas semilogarítmicas de inhibición de la enzima frente a la concentración de inhibidor, con una curva generada usando un ajuste de 4 parámetros. Los resultados representativos usando los inhibidores de ensayo de la invención que muestran la inhibición de las beta-lactamasas de la clase A, C y D se muestran en la Tabla 1.

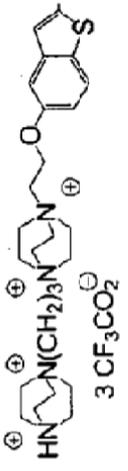
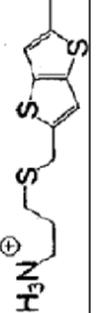
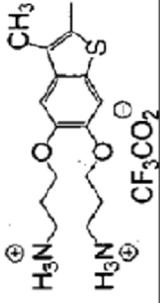
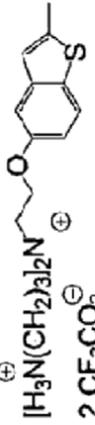
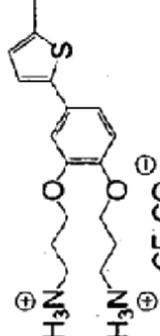
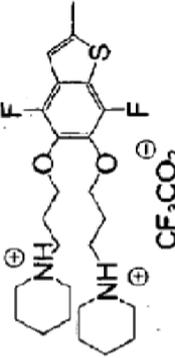
5

Tabla 1. Actividad inhibidora de beta-lactamasa de derivados de sulfonamidometilfosfonato

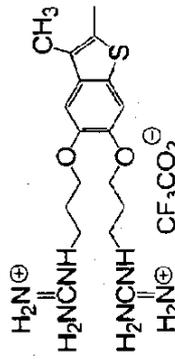
Comp.	HETAR	Cl <sub>50</sub> (μM)				
		Tem-1 <sup>a</sup>	Amp C <sup>b</sup>	Amp C <sup>c</sup>	P-99 <sup>d</sup>	Oxa-40 <sup>e</sup>
1		0.6	0,02	-	0,003	0,5
2		0.8	0,02	-	0,002	0,4
3		0.8	0,02	-	0,002	0,5
4		0.2	0,008	-	0,0006	0,2
5		0.2	0,006	-	0,0005	0,2
6		0.4	0,03	-	0,003	0,2

Comp.	HETAR	Tem-1 <sup>a</sup>	Amp C <sup>b</sup>	Amp C <sup>c</sup>	P-99 <sup>d</sup>	Oxa-40 <sup>e</sup>
7	 $\text{CH}_3\text{N}^{\oplus}$	0,4	0,04	-	0,08	0,1
8	 $\text{Me}_2\text{HN}^{\oplus}$	0,7	0,02	-	0,002	0,5
9		0,7	0,04	-	0,004	0,4
10	 $\text{H}_3\text{N}^{\oplus}(\text{CH}_2)_3\text{N}^{\oplus}$ $2 \text{CF}_3\text{CO}_2^{\ominus}$	2,0	0,05	-	0,006	0,3
11	 $\text{Me}_2\text{N}^{\oplus}\text{H}$	1,0	0,04	-	0,003	0,8
12	 $\text{H}_3\text{N}^{\oplus}$ $\text{H}_3\text{N}^{\oplus}$ $\text{CF}_3\text{CO}_2^{\ominus}$	1,9	0,06	-	0,003	0,5
13		0,9	0,04	-	0,002	0,8

Comp.	HETAR	Tem-1 <sup>a</sup>	Amp C <sup>b</sup>	Amp C <sup>c</sup>	P-99 <sup>d</sup>	Oxa-40 <sup>e</sup>
14		0,6	0,01	-	0,0004	0,1
15		2,9	0,01	-	0,001	2,6
16		0,2	0,004	0,02	0,0003	0,3
17		0,9	0,03	-	0,002	0,4
18		1,5	0,06	0,4	0,005	0,6
19		1,0	0,02	0,02	0,002	1,1
20		0,8	0,03	0,07	0,003	0,2

Comp.	HETAR	Tem-1 <sup>a</sup>	Amp C <sup>b</sup>	Amp C <sup>c</sup>	P-99 <sup>d</sup>	Oxa-40 <sup>e</sup>
21	 $\text{HN}^+(\text{CH}_2)_3\text{N}^+$ $3 \text{ CF}_3\text{CO}_2^-$	1.4	0.04	0.1	0.003	0.6
22	 $\text{H}_3\text{N}^+$	0.8	0.03	0.05	0.002	0.1
23	 $\text{H}_3\text{N}^+$ $\text{H}_3\text{N}^+$ $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$	0.6	0.008	0.07	0.0004	0.6
24	 $[\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_2)_3]_2\text{N}^+$ $2 \text{ CF}_3\text{CO}_2^-$	0.6	0.01	0.03	0.002	0.2
25	 $\text{H}_3\text{N}^+$ $\text{H}_3\text{N}^+$ $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$	1.3	0.06	0.1	0.004	0.1
26	 $\text{NH}^+$ $\text{NH}^+$ $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$	0.6	0.04	0.04	0.0007	0.2

Comp.	HETAR	Tem-1 <sup>a</sup>	Amp C <sup>b</sup>	Amp C <sup>c</sup>	P-99 <sup>d</sup>	Oxa-40 <sup>e</sup>
27	<p> <math>\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_3</math>  <math>\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_4</math>  <math>2 \text{ CF}_3\text{CO}_2^-</math> </p>	0,3	0,02	0,03	0,004	0,3
28	<p> <math>\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_3</math>  <math>\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_4</math>  <math>\text{CF}_3\text{CO}_2^-</math> </p>	0,3	0,003	0,02	0,0003	0,7
29	<p> <math>\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_3</math>  <math>\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_4</math>  <math>\text{CF}_3\text{CO}_2^-</math> </p>	2,3	0,02	0,1	0,004	0,7
30	<p> <math>\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_3</math>  <math>\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_4</math>  <math>\text{CF}_3\text{CO}_2^-</math> </p>	0,9	0,03	0,04	0,005	0,2
31	<p> <math>\text{H}_2\text{N}^+(\text{CH}_2)_2</math>  <math>\text{CF}_3\text{CO}_2^-</math> </p>	0,6	0,007	0,08	-	1,0
32	<p> <math>[\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_2]_2</math>  <math>2 \text{ CF}_3\text{CO}_2^-</math> </p>	1,0	0,02	0,02	0,002	1,1

Comp.	HETAR	Tem-1 <sup>a</sup>	Amp C <sup>b</sup>	Amp C <sup>c</sup>	P-99 <sup>d</sup>	Oxa-40 <sup>e</sup>
33	 <p> <math>\text{H}_2\text{N}^{\oplus}</math>  <math>\text{H}_2\text{N}^{\oplus}\text{CNH}</math>  <math>\text{H}_2\text{N}^{\oplus}\text{CNH}</math>  <math>\text{H}_2\text{N}^{\oplus}</math> <math>\text{CF}_3\text{CO}_2^{\ominus}</math> </p>	0,7	0,02	0,09	-	1,6
<p>                     a Beta-lactamasa de Clase A de <i>E. coli</i>                      b Beta-lactamasa de Clase C de <i>Ps. aeruginosa</i>, CL 5701                      c Beta-lactamasa de Clase C de <i>A. baumannii</i>, CLB 21648                      d Beta-lactamasa de Clase C de <i>E. cloacae</i>, MB 2646                      e Beta-lactamasa de Clase D de <i>A. baumannii</i>, CL 6188                 </p>						

Protocolo de ensayo de la sinergia:

El ensayo determina la concentración de un inhibidor de la β-lactamasa requerido para reducir la MIC de un antibiótico β-lactámico en la mitad, un cuarto, un octavo, un dieciseisavo y un treintaidosavos contra cepas de

bacterias resistentes normalmente al antibiótico en cuestión. Esto se logra mediante titulación del inhibidor (BLI = inhibidor de la beta-lactamasa) en una dilución en serie a través de una placa de microtitulación, titulando a la vez el antibiótico (AB) en una dilución en serie descendente de la placa de microtitulación y después inoculando la placa con la cepa bacteriana en cuestión y permitiendo que las bacterias crezcan durante la noche. Cada pocillo en esta microplaca a modo de tablero de ajedrez contiene una combinación diferente de concentraciones del inhibidor y del antibiótico, lo que permite una determinación completa de cualquier sinergia entre los dos.

Cepa bacteriana/combinaciones de antibióticos:

- 10 CL 5701 (*Pseudomonas aeruginosa*; Pa AmpC)/Imipenem  
 MB 2646 (*Enterobacter cloacae*; P99)/Ceftazidima  
 CL 5513 (*Klebsiella pneumoniae*; SHV-5)/Ceftazidima  
 CL 6188 (*Acinetobacter baumannii*; Oxa40)/Imipenem  
 15 CL 6569 (*Klebsiella pneumoniae*; KPC-2)/Imipenem  
 CL 5761 (*Klebsiella pneumoniae*; KPC-3)/Imipenem  
 CLB 21648 (*Acinetobacter baumannii*; Ab AmpC)/Imipenem

Método general del tablero de ajedrez:

- 20 1. Se llenan todos los pocillos de las filas B-H de placas de microtitulación MIC 2000 con 100 µl de MHBII + DMSO 1 % (sulfóxido de dimetilo).  
 2. Se llenan todos los pocillos de la fila A de las placas de microtitulación MIC 2000 con 100 µl de 2X MHBII + DMSO 2%.  
 3. Se añaden 100 µl de 4X la concentración antibiótica final deseada al pocillo A1 de las placas MIC 2000.  
 25 4. Se añaden 100 µl de 2X la concentración antibiótica final deseada a los pocillos A2-A12 de las placas MIC 2000.  
 5. Se diluyen 100 µl en serie desde la fila A hasta la fila G de cada placa MIC 2000.  
 6. Se eliminan 100 µl de cada pocillo de la fila G de cada placa MIC 2000.  
 7. Se añaden 100 µl de 2X la concentración antibiótica final deseada (en MHBII + DMSO 1 %) a todos los pocillos de la columna 1 de las placas de microvaloración.  
 30 8. Se diluyen 100 µl en serie desde la columna 1 hasta la columna 11 de cada placa MIC 2000.  
 9. Se retiran 100 µl de cada pocillo de la columna 11 de cada placa MIC 2000.  
 10. Las placas se inoculan a continuación con un crecimiento durante la noche (en TSB) de la cepa a ensayar usando un inoculador MIC 2000.  
 35 11. Las placas se dejan a 37 °C durante aproximadamente 20 horas y se puntúan por crecimiento visual.

Medios (todo se esterilizan en autoclave antes de cualquier adición de DMSO):

MHBII + DMSO 1 %

- 40 Medio Mueller Hinton tipo II con ajuste de cationes (BBL™) 4,4 g  
 DMSO 2,0 ml  
 Agua destilada 198,0 ml

2X MHBII + DMSO 2 %

- 45 Medio Mueller Hinton tipo II con ajuste de cationes (BBL™) 8,8 g  
 DMSO 4,0 ml  
 Agua destilada 196,0 ml

1,02X MHBII

- Medio Mueller Hinton tipo II con ajuste de cationes (BBL™) 4,4 g  
 Agua destilada 198,0 ml

1,1 X MHBII + DMSO 1 %

- 50 Medio Mueller Hinton tipo II con ajuste de cationes (BBL™) 4,4 g  
 DMSO 2,0 ml  
 Agua destilada 178,0 ml

TSB

Medio tripticasa soja (BBL™) preparado directamente en el frasco.

5 Preparación del antibiótico:

Se preparan soluciones madre de imipenem de una concentración aproximada de 1,280 µg/ml en MOPS 10 mM, pH 7,0

Se almacenan a -80 °C en alícuotas (el polvo a -20 °C).

10 La concentración real se determina con hidroxilamina.

Las diluciones se preparan también en MOPS 10 mM con un uso de un día.

Se preparan soluciones madre de ceftazidima de una concentración de 10,240 µg/ml en tampón de Sorensen pH 7,0

Se almacenan a -20 °C.

15 Las diluciones se preparan también en tampón de Sorensen de pH 7,0.

Tampón de Sorensen

Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1/15 M 61,1 ml  
KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1/15 M 38,9 ml

20 Concentración de los antibióticos utilizados con cada cepa:

Cepa	Antibiótico	Concentración superior final	Concentración 4X	Concentración 2X
CL 5701	Imipenem	40 µg/ml	160 µg/ml	80 µg/ml
MB 2646	Ceftazidima	256 µg/ml	1024 µg/ml	512 µg/ml
CL 5513	Ceftazidima	256 µg/ml	1024 µg/ml	512 µg/ml
CL 6188	Imipenem	256 µg/ml	1024 µg/ml	512 µg/ml
CL 6569	Imipenem	256 µg/ml	1024 µg/ml	512 µg/ml
CL 5761	Imipenem	16 µg/ml	64 µg/ml	32 µg/ml
CLB 21648	Imipenem	32 µg/ml	128 µg/ml	64 µg/ml

Preparación del inhibidor:

25 Los inhibidores de ensayo se disuelven en DMSO 100 %.

Se diluyeron (1:100) en 1,02X de MHBII hasta una concentración final de MHBII + DMSO 1 %.

30 Se proporcionan generalmente ya sea como 20 mM o 25,6 mg/ml en DMSO 100 % y se ensayan a una concentración superior final de 100 µM o 128 µg/ml, pero se añaden a las placas como 2X estas concentraciones (es decir 200 µM o 256 µg/ml) en MHBII + DMSO 1%.

Sulbactam se ensaya como un inhibidor de control.

35 Se preparan soluciones madre como 2,560 µg/ml en agua destilada estéril y se almacenan a -20 °C.

Se diluye a la concentración apropiada para cada cepa en 1,1X de MHBII + DMSO 1 %. Esta concentración es 2X la concentración superior final a la que se ensaya.

Cepa	Concentración de sulbactam	
	Final	2X
CL 5701	128 µg/ml	256 µg/ml
MB 2646	128 µg/ml	256 µg/ml
CL 5513	128 µg/ml	256 µg/ml
CL 6188	32 µg/ml	64 µg/ml
CL 6569	128 µg/ml	256 µg/ml
CL 5761	128 µg/ml	256 µg/ml
CLB 21648	8 µg/ml	16 µg/ml

40 Inóculos para los tableros de ajedrez del BLI:

Infusión de cerebro corazón (BHI) en tubos inclinados es válida durante 1 mes a 4 °C.

45 Se usa una única colonia de una estría fresca (de un vial congelado) sobre una placa de BHI para preparar los tubos inclinados.

## ES 2 543 842 T3

Las cepas se cultivan en 2 ml de TSB en un tubo con tapón a presión de 14 ml durante 18 horas a 37 °C a 220 rpm.

Después de 18 h los tubos se colocaron en hielo hasta que estuvieron listos para usar.  
Los inóculos se basan en la absorbancia de una dilución 1:10 en TSB.

- 5 Se añaden 400 µl de crecimiento durante la noche a 39,6 ml de solución salina 0,85 % si la absorbancia es la siguiente (usando un Beckman DU-600) establecido a λ 600:

Cepa	Absorbancia esperada
CL 5701	0,66
MB 2646	0,62
CL 5513	0,66
CL 6188	0,70
CL 6569	0,66
CL 5761	0,66
CLB 21648	0,70

- 10 Si absorbancia no está próxima al valor esperado, entonces se hace la siguiente corrección.  
Todas las correcciones se hacen en incrementos de 100 µl. Esto se determina multiplicando la absorbancia deseada por 400 y dividiendo por la absorbancia obtenida y redondeando hasta el incremento de 100 µl más cercano.

Por ejemplo:

- 15 Si la absorbancia de CL 6188 es 0,8023, entonces:

$$\frac{(0,7) \times (400)}{(0,8023)} = 340$$

- 20 Por lo tanto, añadir 300 µl de cultivo de una noche a 39,7 ml de solución salina 0,85 %

Lectura de placas:

- 25 Las placas se puntúan para el crecimiento en cada pocillo. Se determinan los criterios de valoración (MIC), donde no hay crecimiento en cada fila y, a continuación, se usan las concentraciones de AB y de BLI de ensayo en cada uno de estos pocillos negativos de crecimiento para determinar los niveles de sinergia. A continuación se muestra la puntuación en tablero de ajedrez/cuadrícula de datos. La concentración final del antibiótico en cada fila se muestra en sentido descendente del diagrama de tablero de ajedrez y la concentración final del inhibidor en cada columna se muestra en la parte superior del diagrama de tablero de ajedrez.

- 30 Placa Nº 1 CL5701 (*Pseudomonas*) MHBII + DMSO 1 % Imipenem frente al BLI de ensayo

	BLI de ensayo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Imipenem	Conc (por ml)	100 µM	50	25	12,5	6,25	3,125	1,563	0,782	0,391	0,196	0,098	0
A	40 µg												
B	20												
C	10												
D	5												
E	2.5												
F	1.25												
G	0.625												
H	0												GC

Protocolo de ensayo inhibidor de la β-Lactamasa-“rebanada” inversa en suero (BLI-SRS):

- 35 Este ensayo determina el efecto del suero sobre la actividad de un inhibidor de la β-lactamasa (BLI) de ensayo. Los resultados típicos se muestran en la Tabla 2. Esto se logra mediante la medición de la concentración requerida para reducir la MIC de un antibiótico β-lactámico hasta un cuarto (sinergia 4X) contra cepas de bacterias que normalmente son resistentes al antibiótico en cuestión, en presencia y ausencia de 50 % de suero de ratón o

humano. La concentración de antibiótico usada, un cuarto de la MIC, no es antibacteriana por sí misma y sólo se da una inhibición del crecimiento bacteriano si el BLI es sinérgico. En esencia, esta concentración, 1/4 de la MIC o 4X sinergia, es una fila o una "rebanada" de un tablero de ajedrez completo en el que cada pocillo del tablero de microplaca contiene una combinación diferente de concentraciones del inhibidor, permitiendo el antibiótico una determinación completa de cualquier sinergia entre los dos. Esto permite una alternativa más rápida y ahorradora de muestra a un tablero de ajedrez completo. El inhibidor se valora en una dilución en serie a través de una placa de microtitulación en presencia de un cuarto de la concentración MIC del antibiótico, preparando las placas por duplicado y añadiendo un volumen igual de suero a una placa para una concentración final del 50 % mientras que se añade agua a la otra e inoculando luego cada placa con la cepa bacteriana en cuestión y permitiendo que las bacterias crezcan durante la noche. La concentración 4X sinergia del BLI en la placa que no contiene suero se compara con la concentración de la sinergia 4X del BLI en la placa que contiene suero para determinar las veces de reversión de la sinergia en la presencia de suero.

Cepa bacteriana/combinaciones de antibióticos:

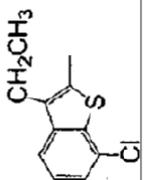
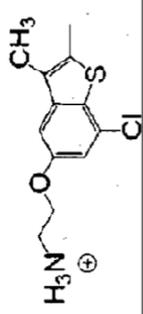
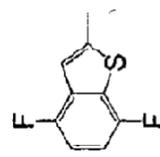
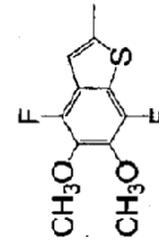
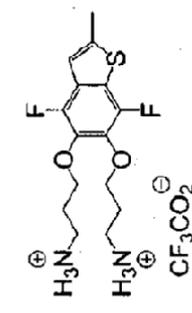
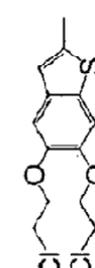
CL 5701 (*Pseudomonas aeruginosa*; Pa AmpC)/Imipenem  
 CL 6188 (*Acinetobacter baumannii*; Oxa40)/Imipenem

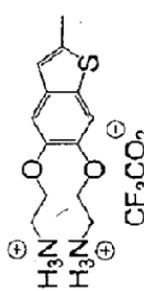
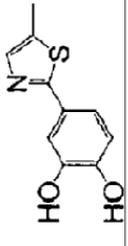
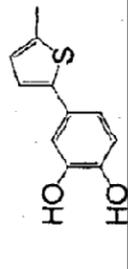
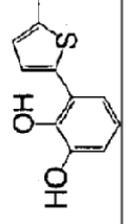
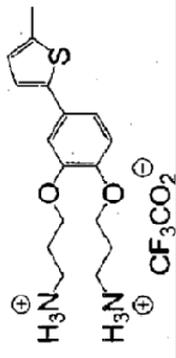
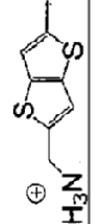
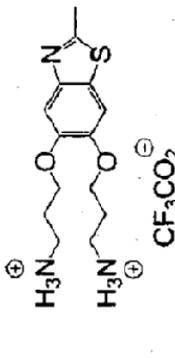
Método de la "rebanada" general:

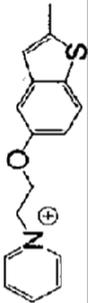
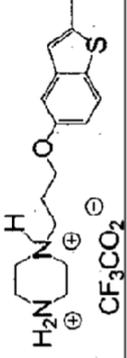
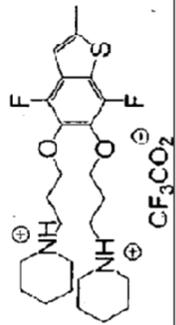
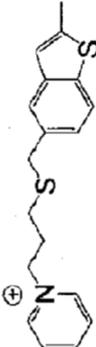
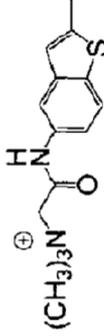
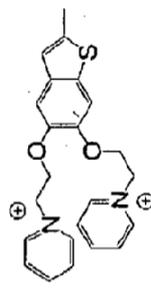
1. Se llenan todos los pocillos de la columna 1 de las placas de microtitulación MIC 2000 con 50 µl de concentración MIC de antibiótico en 2X de MHBII que no contiene DMSO.
2. Se llenan todos los pocillos de las columnas 2 a 12 de placas de microtitulación MIC 2000 con 50 µl de la mitad de la concentración MIC de antibiótico en 2X de MHBII + DMSO 2 %.
3. Se añaden 50 µl de 2X la concentración final de BLI a un pocillo de la columna uno de cada una de las placas duplicadas, de la misma fila, por ejemplo, el pocillo C1.
4. Se diluyen en serie 50 µl desde la columna 1 hasta la columna 11 de cada placa MIC 2000.
5. Se retiran 50 µl de cada pocillo de la columna 11 de cada placa MIC 2000.
6. Se añaden 50 µl de agua destilada estéril a todos los pocillos de la placa sin suero (control).
7. Se añaden 50 µl de suero de ratón o humano preparado a los pocillos de la placa con suero.
8. Las placas se inoculan a continuación con crecimiento por la noche (en TSB) de la cepa a ensayar usando un inoculador MIC 2000.
9. Las placas se dejan a 37 °C durante exactamente 18 horas y se puntúan visualmente.
10. Los resultados se dan como la concentración de BLI capaz de dar 4X sinergia (la concentración más baja de BLI que no da crecimiento en el pocillo), ambos con y sin suero, y las veces de diferencia entre estas dos cifras (veces de la inversa de suero).

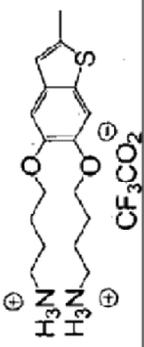
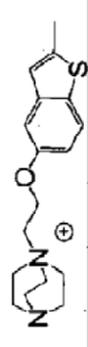
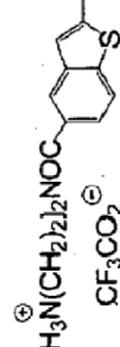
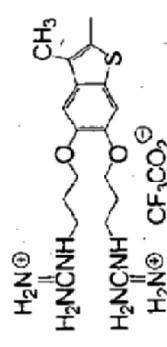
Tabla 2. Sinergia de Imipenem por derivados de sulfonamidometilfosfonato. Derivados contra *Ps. aeruginosa*, CL 5701 y el efecto del suero sobre la sinergia.

Comp.	HETAR	Suero añadido		
		Conc. (µM) para conseguir sinergia 4X	Ratón	Humano
		<p style="text-align: center;"><b>HETAR-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>P(=O)(O<sup>-</sup>)-O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(F)(CN)</b></p>		
1*		12,5	64	>64
2*		1,56	>512	>512
3		1,56	25	12,5
4*		25	>200	>200

Comp.	HETAR	Conc. ( $\mu\text{M}$ ) para conseguir sinergia 4X	Ratón	Humano
5*		25	>200	>200
6		6,25	12,5	-
7*		25	>200	>200
8*		25	200	-
9		1,56	12,5	-
10*		100	>200	>200

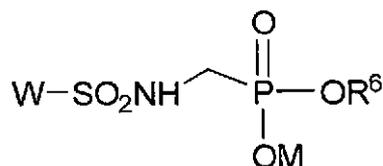
Comp.	HETAR	Conc. ( $\mu\text{M}$ ) para conseguir sinergia 4X	Ratón	Humano
11		1,56	3,13	3,13
12*		1,56	50	200
13*		1,56	100	-
14*		12,5	>200	-
15		12,5	50	-
16		3,13	12,5	-
17		12,5	25	-

Comp.	HETAR	Conc. ( $\mu\text{M}$ ) para conseguir sinergia 4X	Ratón	Humano
18		12,5	25	25
19		50	200	-
20		25	50	-
21		50	200	100
22		25	50	50
23		6,25	6,25	-
24		12,5	6,25	-

Comp.	HETAR	Conc. (µM) para conseguir sinergia 4X	Ratón	Humano
25		12,5	6,25	-
26		25	12,5	-
27		6,25	25	-
28		3,13	12,5	-
29		3,13	25	-
<p>* Compuestos comparativos en documento US 6.884.791, 26 de abril, 2005) y referencias cruzadas en los mismos.  <sup>a</sup> Imipenem MIC = 20 µg/ml.</p>				

REIVINDICACIONES

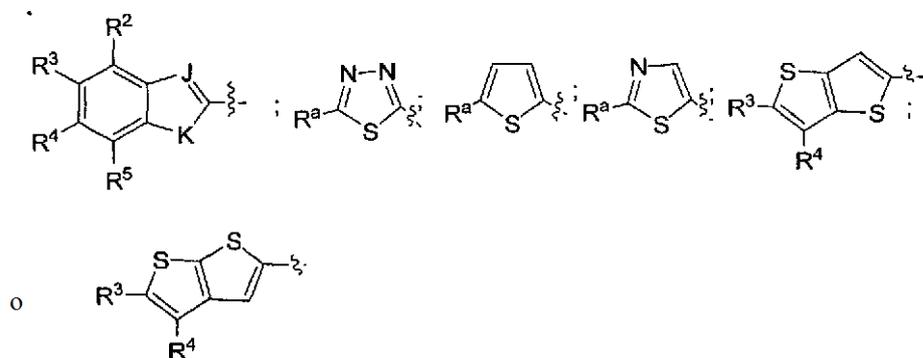
1. Un compuesto de Fórmula I:



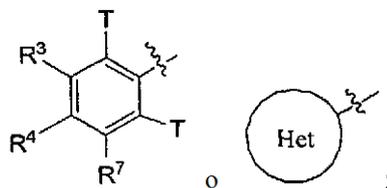
Fórmula I

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

W representa:



R<sup>a</sup> representa: (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>aa</sup> o R<sup>aa</sup>;  
R<sup>aa</sup> representa:



J representa N o CR<sup>1</sup>;

K representa O, S o NR<sup>1</sup>;

Het representa un heterociclo de 5-6 miembros que contiene nitrógeno, sustituido con de 0 a 4 grupos de R<sup>2</sup>;

T representa hidrógeno, halógeno, OR<sup>1</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>1</sup> representa independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

M es una carga negativa, H o una sal de amonio o metal farmacéuticamente aceptable, y con la condición de que cuando W contiene un resto con múltiples cargas positivas, existe un número adecuado de L<sup>⊖</sup> presente para proporcionar una neutralidad global;

R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, -OR<sup>1</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, -X<sub>m</sub>-Y<sub>m</sub>-Z<sup>\*</sup><sub>m</sub>-R<sup>8</sup> o -X<sub>m</sub>-Y<sub>m</sub>-Z<sup>\*</sup><sub>m</sub>-Q<sup>+</sup>;

R<sup>7</sup> representan hidrógeno, halógeno, ciano, -OR<sup>1</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub>, -X<sub>m</sub>-Y<sub>m</sub>-Z<sup>\*</sup><sub>m</sub>-R<sup>8</sup> o -X<sub>m</sub>-Y<sub>m</sub>-Z<sup>\*</sup><sub>m</sub>-Q<sup>+</sup>; con la condición de que al menos uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> es -X<sub>m</sub>-Y<sub>m</sub>-Z<sup>\*</sup><sub>m</sub>-Q<sup>+</sup>;

X e Y son independientemente O, NR<sup>x</sup>, (C=O), SO<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1</sup>C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>;

Z<sup>\*</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> que puede estar sustituido con uno a cuatro R<sup>b</sup>;

R<sup>6</sup> representa arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo C<sub>5-10</sub>, estando dichos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos;

R<sup>8</sup> representa halo, N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>c</sup>C(NH)NH<sub>2</sub>, NR<sup>c</sup>C(NH)H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo C<sub>5-10</sub>, estando dicho heterociclilo opcionalmente sustituido;

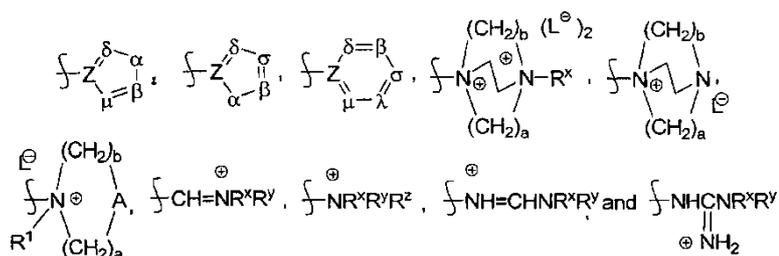
Q se selecciona entre el grupo que consiste en:

10

15

20

25



en el que Z representa N<sup>+</sup> o carbono; y A es O, CH<sub>2</sub>, S(O)<sub>0-2</sub>, NR<sup>x</sup> o N<sup>+</sup>(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>;

<sup>+</sup> representa un ion cargado positivamente;

5 L<sup>⊖</sup> representa un contraion farmacéuticamente aceptable que está presente según se necesite para proporcionar equilibrio de carga en la molécula;

a y b son 1, 2 o 3;

α representa O, S o NR<sup>s</sup>;

β, δ, λ, μ y σ representan CR<sup>t</sup>, N o N<sup>⊕</sup> R<sup>s</sup>, con la condición de que no más de uno de

10 β, δ, λ, μ y σ es N<sup>⊕</sup>R<sup>s</sup>;

cada R<sup>b</sup> representa independientemente halo; -CN; -NO<sub>2</sub>; fenilo; -NHSO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>; -OR<sup>c</sup>; -SR<sup>c</sup>; -N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>; -N<sup>+</sup>(R<sup>c</sup>)<sub>3</sub>; -C(O)N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>; heteroarilo; heteroarililo; formamidinilo, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>; -C(O)R<sup>c</sup>; -OC(O)R<sup>c</sup>; -NHC(O)R<sup>c</sup>; -NHC(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>; guanidinilo; carbamimidoilo o ureido, estando dichos fenilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos;

15 cada R<sup>c</sup> representa independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>, estando dicho arilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos de halógeno; -CN; -NO<sub>2</sub>; fenilo; -NHSO<sub>2</sub>R<sup>j</sup>; -OR<sup>j</sup>; -SR<sup>j</sup>; -N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>; -N<sup>+</sup>(R<sup>j</sup>)<sub>3</sub>; -C(O)N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>; -SO<sub>2</sub>N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>; heteroarilo; heteroarililo; formamidinilo, -CO<sub>2</sub>R<sup>j</sup>; -C(O)R<sup>j</sup>; -OC(O)R<sup>j</sup>; -NHC(O)R<sup>j</sup>; -NHC(O)<sub>2</sub>R<sup>j</sup>; guanidinilo; carbamimidoilo o ureido, estando dichos fenilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos, donde R<sup>j</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en

20 hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>.  
cada R<sup>s</sup> representa independientemente hidrógeno; fenilo o alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos R<sup>b</sup>;

25 cada R<sup>1</sup> representa independientemente hidrógeno; halo; fenilo; -CN; -NO<sub>2</sub>; -NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup>; -OR<sup>u</sup>; -SR<sup>u</sup>; -C(O)NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup>; -COOR<sup>u</sup>; -SOR<sup>u</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>u</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup>; -NR<sup>u</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>v</sup>; -C(O)R<sup>u</sup>; -NR<sup>u</sup>C(O)R<sup>v</sup>; -OC(O)R<sup>u</sup>; -OC(O)NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup>; -NR<sup>u</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>v</sup>; -NR<sup>u</sup>C(O)NR<sup>v</sup>R<sup>w</sup>; -OCO<sub>2</sub>R<sup>v</sup>; alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos R<sup>b</sup>;

R<sup>u</sup> y R<sup>v</sup> representan hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos R<sup>b</sup>;

30 cada R<sup>w</sup> representa independientemente hidrógeno; alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos R<sup>b</sup>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R<sup>b</sup>; fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R<sup>b</sup>, o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R<sup>b</sup>;

35 R<sup>x</sup> representa hidrógeno o una cadena de alquilo C<sub>1-8</sub> lineal o ramificada, opcionalmente interrumpida con uno o dos de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>w</sup>, N<sup>+</sup>R<sup>c</sup>R<sup>w</sup> o -C(O)-, estando dicha cadena de alquilo sin sustituir o sustituida con uno a cuatro grupos de halo, CN, NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, OR<sup>w</sup>, SR<sup>w</sup>, SOR<sup>w</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>w</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>w</sup>, N<sup>+</sup>(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>R<sup>w</sup>, Q, -C(O)-R<sup>w</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>w</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>w</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>w</sup>, OC(O)R<sup>w</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>w</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>w</sup>, NR<sup>c</sup>C(NH)NH<sub>2</sub>, NR<sup>c</sup>C(NH)H, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>w</sup>, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico, estando dicho grupo fenilo, heteroarilo y heterocíclico opcionalmente sustituido con de uno a cuatro grupos R<sup>b</sup> o con uno a dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub> de cadena lineal o ramificada, estando dichos grupos alquilo sin sustituir o sustituidos con uno a cuatro grupos R<sup>b</sup>;

40 R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> representan hidrógeno; fenilo; alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos R<sup>b</sup>, e interrumpido opcionalmente por O, S, NR<sup>w</sup>, N<sup>+</sup>R<sup>c</sup>R<sup>w</sup> o -C(O)-;

m representa de 0 a 1; n representa de 0 a 6; en el que se entiende que cuando un valor es cero, existe un enlace; y

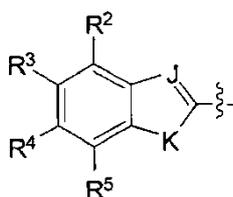
45 en el que alquilo se define como un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes; y

en el que cicloalquilo se define como un grupo hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -X<sub>m</sub>-Y<sub>m</sub>-Z<sup>\*</sup>-Q<sup>+</sup> y el otro es -X<sub>m</sub>-Y<sub>m</sub>-Z<sup>\*</sup>-R<sup>8</sup>.

50 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es O; e Y es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1</sup>CO-, un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S- o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que W representa:



5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que J es CR<sup>1</sup> y K es S.
- 5 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son -X<sub>m</sub>-Y<sub>m</sub>-Z<sup>\*</sup>-Q<sup>+</sup>.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que X es O.
8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que Y es un enlace y Z<sup>\*</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>.
- 10 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R<sup>6</sup> es arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo C<sub>5-10</sub>, estando dicho arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, OR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>1</sup> y CON(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>.
- 15 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que



y L<sup>-</sup> está presente si se necesita para proporcionar neutralidad.

- 20 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:
- 25 [({[5-(2-piridinium-1-iletoksi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [({[5-[4-(3-piridinium-1-ilpropoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [({[5-(2-piridinium-1-iletoksi)-6-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [({[6-(2-piridinium-1-iletoksi)-5-(2-cloroetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 30 [({[5-[4-(2-piridinium-1-iletoksi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 [({[5,6-bis(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [({[5,6-bis(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 [({[5,6-bis(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 3-fluoro-4-(trifluorometil)sulfonil]fenilo;  
 35 [({[5,6-bis(2-amonioetoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)-metil]-fosfonato de 6-cianopiridin-2-ilo;  
 [({[5,6-bis(3-amoniopropoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)-metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [({[5,6-bis(4-amoniobutoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [({[5,6-bis(3-amoniopropoxi)-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 [({[5,6-bis(2-amonioetoxi)-4,7-dicloro-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 40 [({[5,6-bis(2-amonioetoxi)-4,7-dicloro-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 [({[5,6-bis(2-amonioetoxi)-4,7-dicloro-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 3-fluoro-4-(trifluorometil)sulfonil]fenilo;  
 [({[5,6-bis(2-amonioetoxi)-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 45 [({[5,6-bis(2-amonioetoxi)-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 [({[5,6-bis(3-amoniopropoxi)-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-(trifluorometil)fenilo;  
 [({[5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 50 [({[5,6-bis(3-amoniopropoxi)-4,7-difluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [({[5-[3,4-bis(3-amoniopropoxi)fenil]tiofen-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [({[5-[3,4-bis(3-amoniopropoxi)-2-metilfenil]tiofen-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 [({[5-[4,5-bis(3-amoniopropoxi)-2-metilfenil]tiofen-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;  
 55 [({[5,6-bis(2-amonioetoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;

- hidrógeno [({{5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-etil-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;
- hidrógeno [({{6-(4-amoniobutoxi)-5-(3-amoniopropoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;
- 5 hidrógeno [({{5-(4-amoniobutoxi)-6-(3-amoniopropoxi)-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;
- [({{5,6-bis(2-amonioetoxi)-3-metil-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;
- 10 [({{5,6-bis(2-amonioetoxi)-3-etil-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;
- [({{5,6-bis(3-amoniopropoxi)-4,7-difluoro-3-etil-1-benzotien-2-il]-sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;
- hidrógeno [({{5,6-bis(3-[[amino(iminio)metil]amino)propoxi]-4,7-difluoro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;
- 15 [({{5,6-bis(3-[[amino(iminio)metil]amino)propoxi]-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;
- [({{5,6-bis(3-[[amino(iminio)metil]amino)propoxi]-4,7-dicloro-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;
- 20 [({{5,6-bis(3-[[amino(iminio)metil]amino)propoxi]-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;
- [({{5,6-bis(3-[[amino(iminio)metil]amino)propoxi]-4,7-fluoro-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;
- [({{5,6-bis(2-amonioetoxi)-3-etil-1-benzotien-2-il]sulfonil}-amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;
- 25 hidrógeno [({{5,6-bis(3-aminopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;
- hidrógeno (({{5,6-bis(3-[[iminometil]amino)propoxi]-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;
- hidrógeno [({{5,6-bis(3-[[amino(imino)metil]amino)propoxi]-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;
- 30 hidrógeno [({{5,6-bis(3-aminopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo;
- hidrógeno (({{5,6-bis(3-[[iminometil]amino)propoxi]-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo;
- 35 hidrógeno [({{5,6-bis(3-[[amino(imino)metil]amino)propoxi]-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo;
- [({{5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo;
- hidrógeno [({{5,6-bis(3-aminopropoxi)-4-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo;
- 40 hidrógeno [({{5,6-bis(3-aminopropoxi)-7-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo;
- hidrógeno [({{5,6-bis(3-aminopropoxi)-4,7-difluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo;
- hidrógeno [({{5,6-bis(3-aminopropoxi)-4-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;
- 45 hidrógeno [({{5,6-bis(3-aminopropoxi)-7-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo; o
- hidrógeno [({{5,6-bis(3-aminopropoxi)-4,7-difluoro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 4-ciano-3-fluorofenilo;
- 50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que las sales farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre uno o más de los grupos que consisten en cloruro, trifluoroacetato, yoduro, trifluorometanosulfonato, acetato, fosfato o una mezcla de los mismos.
- 55 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es
- cloruro de [({{5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo;
- trifluoroacetato de [({{5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato de 6-cianopiridin-3-ilo; o
- 60 trifluoroacetato de [({{5,6-bis(3-amoniopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato 4-ciano-3-fluorofenilo,
- o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es hidrógeno 6-cianopiridin-3-il [{{[5,6-bis(3-aminopropoxi)-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)metil]fosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 15. Un compuesto que es 4-ciano-3-fluorofenil (5-((trietilamonio)metil)tiofen-2-sulfonamido)metilfosfonato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. Una composición farmacéutica que está comprendida por un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 17. La composición de acuerdo con la reivindicación 16 en combinación con un antibiótico beta-lactámico.
18. La composición de acuerdo con la reivindicación 17, en combinación en la que el antibiótico beta-lactámico se selecciona entre el grupo que consiste de imipenem, Primaxin®, amoxicilina, ticarcilina, ampicilina, cefoperazona, piperacilina y ceftazidima.
- 15 19. La composición de la reivindicación 18 en la que el antibiótico beta-lactámico es Primaxin®.
20. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en combinación con un antibiótico beta lactámico en la preparación de un medicamento para tratar infecciones bacterianas o inhibir la beta-lactamasa.