

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 409**

51 Int. Cl.:

C07D 333/22 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2012 PCT/IB2012/050806**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.08.2012 WO12114285**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2012 E 12709965 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2678327**

54 Título: **Derivados de heteroarilo como moduladores del nAChR á7**

30 Prioridad:

23.02.2011 IN KO02422011
09.09.2011 IN KO11842011

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2016

73 Titular/es:

LUPIN LIMITED (100.0%)
Kalpataru Inspire, 3rd Floor, Off Western Express
Highway
Santacruz (East), Mumbai 400055, IN

72 Inventor/es:

SINHA, NEELIMA;
JANA, GOURHARI;
SACHCHIDANAND, SACHCHIDANAND;
KURHADE, SANJAY, PRALHAD;
KARCHE, NAVNATH, POPAT;
HAJARE, ANIL, KASHIRAM;
TILEKAR, AJAY, RAMCHANDRA;
PALLE, VENKATA, P. y
KAMBOJ, RAJENDER, KUMAR

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes

ES 2 594 409 T3

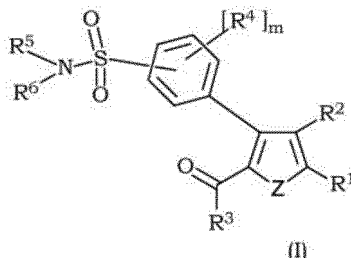
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de heteroarilo como moduladores del nAChR $\alpha 7$

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula general I,



10 a sus formas tautoméricas, a sus estereoisómeros, a sus sales farmacéuticamente aceptables, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a estos compuestos para su uso como modulador de la subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR $\alpha 7$, del inglés *nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit*) en la prevención o el tratamiento de trastornos que se definen en las reivindicaciones adjuntas.

15 En el presente documento también se describen análogos, profármacos, análogos marcados isotópicamente, N-óxidos, metabolitos, polimorfos, solvatos, isómeros ópticos, clatratos y cocristales de los compuestos de fórmula I.

20 Estas realizaciones no forman parte de la invención.

Antecedentes de la invención:

25 La neurotransmisión colinérgica, mediada principalmente a través del neurotransmisor acetilcolina (ACh), es un regulador predominante de las funciones fisiológicas del cuerpo a través del sistema nervioso central y autónomo. La ACh actúa en las sinapsis de las neuronas presentes en todos los ganglios autónomos, las uniones neuromusculares y el sistema nervioso central. Se han identificado dos clases distintas de receptores diana de ACh, a saber, muscarínicos (mAChR) y nicotínicos (nAChR) en el cerebro, que forman un componente importante de los receptores que llevan sus funciones nemónicas y otras funciones fisiológicas vitales.

30 Los receptores de ACh nicotínicos neurales (NNR, del inglés *neural nicotinic ACh receptors*) pertenecen a la clase de los canales iónicos abiertos por ligando (LGIC, del inglés *ligand-gated ion channels*) que comprenden cinco subunidades ($\alpha 2$ - $\alpha 10$, $\beta 2$ - $\beta 4$) dispuestos en configuración heteropentamérica ($\alpha 4\beta 2$) u homopentamérica ($\alpha 7$) (Paterson D *et al.*, *Prog. Neurobiol.*, 2000, 61, 75-111). Los nAChR $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$ y constituyen los subtipos predominantes expresados en el cerebro de los mamíferos. El nAChR $\alpha 7$ ha alcanzado la prominencia como diana terapéutica debido a su abundante expresión en los centros de aprendizaje y memoria del cerebro, el hipocampo y la corteza cerebral (Rubboli F *et al.*, *Neurochem. Int.*, 1994, 25, 69-71). En particular, nAChR $\alpha 7$ se caracteriza por una alta permeabilidad al ion Ca^{2+} , que es responsable de la liberación de neurotransmisores y la consiguiente modulación la neurotransmisión excitadora e inhibitora (Alkondon M *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 393, 59-67; Dajas-Bailador F *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.*, 2004, 25, 317-324). Además, la alta entrada de iones Ca^{2+} también tiene implicaciones en la potenciación a largo plazo de la memoria a través de alteraciones en la expresión génica (Bitner RS *et al.*, *J. Neurosci.*, 2007, 27, 10578-10587; McKay BE *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 2007, 74, 1120-1133).

45 Varios estudios recientes han confirmado el papel del nAChR $\alpha 7$ en procesos neuronales como la atención, la memoria y la cognición (Mansvelder HD *et al.*, *Psychopharmacology* (Berl), 2006, 184, 292-305; Chan WK *et al.*, *Neuropharmacology* 2007, 52, 1641-1649; Young JW *et al.*, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2007, 17, 145-155). Se ha implicado a los polimorfismos genéticos asociados a la proteína de nAChR $\alpha 7$, CHRNA7, en la transmisión genética de la esquizofrenia, los déficits de estimulación sensorial neurofisiológicos relacionados y el deterioro cognitivo resultante (Freedman R *et al.*, *Biol. Psychiatry*, 1995, 38, 22-33; Tsuang DW *et al.*, *Am. J. Med. Genet.*, 2001, 105, 662-668). Además, los estudios preclínicos en ratones nulgénicos para nAChR $\alpha 7$ y tratados con oligonucleótidos no codificantes han demostrado una atención deteriorada y la cognición defectuosa, destacando el papel prominente del nAChR $\alpha 7$ en la cognición (Curzon P *et al.*, *Neurosci. Lett.*, 2006, 410, 15-19; Young JW *et al.*, *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29, 891-900). Adicionalmente, el bloqueo farmacológico del nAChR $\alpha 7$ deteriora la memoria y su activación potencia la misma en modelos de roedores preclínicos implicando al nAChR $\alpha 7$ como diana para la potenciación cognitiva (Hashimoto K *et al.*, *Biol. Psychiatry*, 2008, 63, 92-97).

55 La función cerebral patológica en los trastornos de déficit sensorial-se ha asociado a la transmisión colinérgica nicotínica en particular a través de receptores $\alpha 7$ (Freedman R *et al.*, *Biol. Psychiatry*, 1995, 38, 22-33; Tsuang DW

- et al., *Am. J. Med. Genet.* 2001, 105, 662-668; Carson R et al., *Neuromolecular*, 2008, Med. 10, 377-384; Leonard S et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2001, 70, 561-570; Freedman R et al., *Curr. Psychiatry Rep.*, 2003, 5, 155-161; Cannon TD et al., *Curr. Opin. Psychiatry*, 2005, 18, 135-140). Se entiende que un procesamiento pre-atención defectuoso de la información sensorial es la base de la fragmentación cognitiva en la esquizofrenia y los trastornos neuropsiquiátricos relacionados (Leiser SC et al., *Pharmacol. Ther.*, 2009, 122, 302-311). Los estudios de enlace genético han rastreado que varios trastornos afectivos, de la atención, de la ansiedad y psicóticos comparten el locus del gen $\alpha 7$ (Leonard S et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2001, 70, 561-570; Suemaru K et al., *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 2002, 119, 295-300).
- 10 Las perturbaciones en la homeostasis colinérgica y glutamatérgica, durante mucho tiempo, han sido implicadas como factores causantes de gran cantidad de enfermedades neurológicas, incluyendo la demencia o las demencias (Nizri E et al., *Drug News Perspect.*, 2007, 20, 421-429). La demencia es un trastorno cognitivo grave, progresivo, multifactorial que afecta a la memoria, la atención, el lenguaje y la resolución de problemas. El receptor de ACh nicotínico, particularmente la interacción del receptor $\alpha 7$ con $\alpha\beta_{1-42}$, está implicado como un acontecimiento
- 15 patógeno aguas arriba en la enfermedad de Alzheimer, un factor principal causante de la demencia (Wang HY et al., *J. Neurosci.*, 2009, 29, 10961-10973). Además, se ha implicado a los polimorfismos génicos de CHRNA7 en la demencia con cuerpos de Lewy (DLB) y la enfermedad de Pick (Feher A et al., *Dement. Geriatr. Cogn. Disorders.*, 2009, 28, 56-62).
- 20 El potencial de modificación de la enfermedad de los nAChR, en particular del receptor $\alpha 7$, tiene aplicación para la modificación de la enfermedad en la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP) mediante la potenciación de la supervivencia neuronal y la prevención de la neurodegeneración (Wang et al., 2009; Nagele RG et al., *Neuroscience*, 2002, 110, 199-211; Jeyarasasingam G et al., *Neuroscience*, 109, 275-285). Adicionalmente, la activación inducida por nAChR $\alpha 7$ de las vías antiapoptóticas (BCL-2) y de antiinflamatorias en el cerebro podría
- 25 tener efectos neuroprotectores en las enfermedades neurodegenerativas (Marrero MB et al., *Brain. Res.*, 2009, 1256, 1-7). Se sabe que las neuronas que contienen dopamina del área tegmentaria ventral (ATV) y núcleo tegmentario laterodorsal (TLD) expresan receptores de ACh nicotínicos, particularmente las subunidades $\alpha 4$, $\alpha 3$, $\beta 2$, $\beta 3$, $\beta 4$ (Kuzmin A et al., *Psychopharmacology* (Berl), 2009, 203, 99-108). Se ha identificado con el enfoque del gen candidato, que los receptores de ACh nicotínicos, $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 3\beta 4$ tienen una fuerte relación con el mecanismo de la adicción a la nicotina (Weiss RB et al., *PLoS Genet.*, 2008, 4, e1000125). Se ha estudiado el nAChR $\alpha 7$, en particular, para determinar un posible papel en la adicción al cannabis (Solinas M et al., *J. Neurosci.*, 2007, 27, 5615-5620). La vareniclina, un agonista parcial de $\alpha 4\beta 2$, ha demostrado una mejor eficacia en la reducción de la adicción al tabaco y en la prevención de recaídas en comparación con el bupropión (Ebbert JO et al., *Patient. Prefer. Adherence*, 2010, 4, 355-362).
- 35 La presencia de un sitio de unión de alta afinidad a la nicotina en el nAChR $\alpha 4\beta 2$, en las vías inhibitorias descendentes del tronco cerebral ha despertado interés en las propiedades antinociceptivas de los agonistas de los receptores de ACh nicotínicos como la epibatidina (Decker MW et al., *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 2001, 10, 1819 - 1830). Varios nuevos desarrollos han abierto el área del uso de moduladores nicotínicos para la terapia del dolor (Rowbotham MC et al., *Pain*, 2009, 146, 245-252). La modulación apropiada de los receptores de ACh nicotínicos podría proporcionar un método de remedio para los estados relacionados con el dolor.
- 40 Otro papel clave del nAChR $\alpha 7$ es la capacidad de modular la producción de citocinas proinflamatorias, como las interleucinas (IL), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la caja del grupo de alta movilidad (HMGB-1) en el sistema nervioso central. Por consiguiente, se ha demostrado un efecto antiinflamatorio y antinociceptivo en trastornos dolorosos (Damaj MI et al., *Neuropharmacology*. 2000, 39, 2785-2791). Adicionalmente, se propone que la 'vía colinérgica antiinflamatoria' es un regulador de las interacciones neuroinmunes y la inflamación locales y sistémicas a través de las vías neurales y humorales (Gallowitsch-Puerta M et al., *Life Sci.*, 2007, 80, 2325-2329; Gallowitsch-Puerta y Pavlov 2007; Rosas-Ballina M et al., *Mol. Med.*, 2009, 15, 195-202; Rosas-Ballina M et al., *J. Intern. Med.* 2009, 265, 663 -679). Los moduladores selectivos de los receptores de ACh nicotínicos, en particular de tipo $\alpha 7$, como GTS-21, atenúan la producción de citocinas y la IL-1 β después de la exposición endotoxinas. Además, se entiende que los nAChR $\alpha 7$ tienen un papel central en la patogenia de la artritis y son una estrategia terapéutica potencial para el tratamiento de la inflamación de las articulaciones (Westman M et al., *Scand. J. Immunol.*, 2009, 70, 136-140). También se ha implicado un supuesto papel del nAChR $\alpha 7$ en la sepsis grave, el choque endotoxémico y la inflamación sistémica (Jin Y et al. (2010) *Int. J. Immunogenet.*, Liu C et al., *Crit. Care. Med.*, 2009, 37, 634-641).
- 45 La angiogénesis es un proceso fisiológico crítico para la supervivencia celular y patológicamente importante para la proliferación del cáncer; están involucrados varios receptores de ACh nicotínicos no neurales, en particular $\alpha 7$, $\alpha 5$, $\alpha 3$, $\beta 2$, $\beta 4$ (Arias HR et al., *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2009, 41, 1441-1451; Heesch C et al., *J. Clin. Invest.*, 2002, 110, 527-536). También se ha estudiado un papel de los receptores de ACh nicotínicos en el desarrollo de cáncer de cuello uterino, carcinogénesis pulmonar y trastornos pulmonares pediátricos en la población expuesta al tabaco (Calleja-Macias IE et al., *Int. J. Cancer.*, 2009, 124, 1090-1096; Schuller HM et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 393, 265-277). Varios agonistas de nAChR $\alpha 7$, agonistas parciales, se han caracterizado por su eficacia en estudios clínicos y preclínicos. EVP-6124, un agonista de nAChR $\alpha 7$, ha demostrado una mejora significativa en los biomarcadores de procesamiento y cognición sensoriales en un estudio de Fase Ib con los pacientes que padecen
- 60
- 65

esquizofrenia (comunicado de prensa de EnVivo Pharmaceuticals, 12 de enero de 2009). GTS-21 (DMXB-anabaseína), un agonista de nAChR $\alpha 7$, en los ensayos clínicos P II, ha demostrado eficacia en la mejora de los déficits cognitivos en la esquizofrenia y la inhibición de la liberación de TNF- α inducida por endotoxinas (Olincy A *et al.*, *Biol. Psychiatry* 2005, 57 (8, supl.), Resumen 44; Olincy A *et al.*, *Arch. Gen. Psychiatry.*, 2006, 63, 630-638; Goldstein R *et al.*, *Acad. Emerg. Med.*, 2007, 14 (15, supl. 1), Resumen 474). CP-810123, un agonista de nAChR $\alpha 7$, presenta protección contra la demencia inducida por escopolamina e inhibición de potenciales evocados auditivos inducidos por anfetaminas en estudios preclínicos (O'Donnell CJ *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 1222-1237). SSR-180711A, también un agonista de nAChR $\alpha 7$, potencia el aprendizaje y la memoria y protege contra la pérdida de memoria inducida MK-801/Escopolamina y la inhibición prepulso en estudios preclínicos (Redrobe JP *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 2009, 602, 58-65; Dunlop J *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009, 328, 766-776; Pichat P *et al.*, *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32, 17-34). SEN-12333, protegió contra la amnesia inducida por escopolamina en el ensayo de evitación pasiva en estudios preclínicos (Roncarati R *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009, 329, 459-468). AR-R-17779, un agonista de nAChR $\alpha 7$, presenta una mejora en el ejercicio de reconocimiento social realizado en ratas (Van KM *et al.*, *Psychopharmacology* (Berl), 2004, 172, 375-383). ABBF, un agonista de nAChR $\alpha 7$, mejora la memoria de reconocimiento social y la memoria de trabajo en el ejercicio del laberinto de Morris en ratas (Boess FG *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007, 321, 716-725). TC-5619, un agonista selectivo de nAChR $\alpha 7$ ha demostrado eficacia en modelos animales de síntomas positivos y negativos y disfunción cognitiva en la esquizofrenia (Hauser TA *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 2009, 78, 803-812).

Una estrategia alternativa para reforzar o potenciar la neurotransmisión colinérgica endógena de ACh sin estimular directamente el receptor diana es la modulación alostérica positiva (MAP) de nAChR $\alpha 7$ (Albuquerque EX *et al.*, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2001, 15 Supl 1, S19-S25). Se han caracterizado varios MAP, aunque en las etapas preclínicas del descubrimiento. A-86774, un MAP de nAChR $\alpha 7$, mejora la estimulación sensorial en ratones DBA/2 reduciendo significativamente la relación T:C en un modelo preclínico de esquizofrenia (Faghih R *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 3377-3384). XY-4083, un MAP de nAChR $\alpha 7$, normaliza los déficits de estimulación sensitivomotora en los ratones DBA/2 y la adquisición de memoria de un laberinto radial de 8 ramas sin alterar la cinética de desensibilización del receptor (Ng HJ *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, EE.UU., 2007, 104, 8059-8064). Sin embargo, otro MAP, PNU-120596, altera profundamente la cinética de desensibilización de nAChR $\alpha 7$ y simultáneamente protege frente a la interrupción de la inhibición prepulso por MK-801. NS-1738, otro MAP, ha mostrado eficacia in vivo en los modelos animales de reconocimiento social y adquisición de memoria espacial en el ejercicio del laberinto de Morris (Timmermann DB *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007, 323, 294-307). Además, se enumeran varias patentes/solicitudes publicadas a continuación – los documentos US20060142349, US20070142450, US20090253691, WO2007031440, WO2009115547, WO2009135944, WO2009127678, WO2009127679, WO2009043780, WO2009043784, US7683084, US7741364, WO2009145996, US20100240707, WO2011064288, US20100222398, US20100227869, EP1866314, WO2010130768, WO2011036167, US20100190819 desvelan la eficacia de los moduladores alostéricos de los receptores de ACh nicotínicos y destacan su potencial terapéutico.

Sumario de la invención

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos representados por la fórmula general I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que los contienen. De este modo, la presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica, que contiene los compuestos de fórmula general (I) como se definen en el presente documento, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con los vehículos, diluyentes y similares habituales de uso farmacéutico, que son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades o trastornos o afecciones tales como la enfermedad de Alzheimer (AD), el deterioro cognitivo leve (DCL), la demencia senil, la demencia vascular, la demencia de la enfermedad de Parkinson, el trastorno de déficit de atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la demencia asociada a cuerpos de Lewy, el complejo de demencia del SIDA (CDS), la enfermedad de Pick, la demencia asociada al síndrome de Down, la enfermedad de Huntington, los déficits cognitivos asociados al traumatismo craneoencefálico (TCE), el deterioro cognitivo asociado al ictus, la neuroprotección posterior al ictus, los déficits de estimulación cognitiva y sensitivomotora asociados a la esquizofrenia, los déficits cognitivos asociados al trastorno bipolar, los deterioros cognitivos asociados a la depresión, el dolor agudo, el dolor postquirúrgico o postoperatorio, el dolor crónico, la inflamación, el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, dejar de fumar, la necesidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociada a la cicatrización de heridas, la necesidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociada a la vascularización de injertos de piel y la falta de circulación, la artritis, la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la reservoritis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca, la periodontitis, la sarcoidosis, la pancreatitis, el rechazo al trasplante de órganos, la enfermedad inmunitaria aguda asociada al trasplante de órganos, la enfermedad inmunitaria crónica asociada al trasplante de órganos, el choque séptico, el síndrome del choque tóxico, el síndrome de la sepsis, la depresión y espondilitis reumatoide.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que contiene los compuestos de fórmula general (I) como se definen en el presente documento, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con los vehículos, diluyentes y similares habituales de uso

farmacéutico, que son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades o trastornos o afecciones clasificadas o diagnosticadas como trastornos neurocognitivos mayores o menores, o trastornos que surgen debido a la neurodegeneración.

5 También se describe en el presente documento un método de administración de un compuesto de fórmula 1, como se define en el presente documento en combinación con, o como complemento de, los medicamentos utilizados en el tratamiento de los trastornos de déficit de atención con hiperactividad, la esquizofrenia y otros trastornos cognitivos tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia de Parkinson, la demencia vascular o la demencia asociada a cuerpos de Levy, el traumatismo craneoencefálico.

10 También se describe en el presente documento un método de administración de un compuesto de fórmula 1, como se define en el presente documento en combinación con, o como un complemento de, inhibidores de la acetilcolinesterasa, fármacos o productos biológicos modificadores de la enfermedad para trastornos neurodegenerativos, fármacos dopaminérgicos, antidepresivos, antipsicóticos típicos o atípicos.

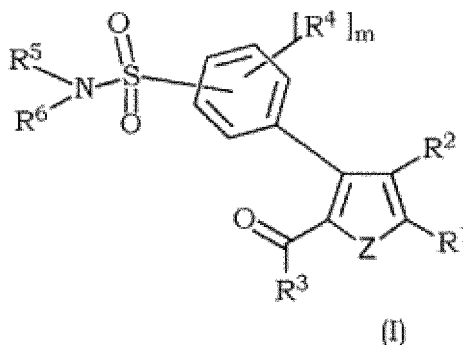
15 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I como se define en el presente documento en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno o afección seleccionados entre el grupo clasificado o diagnosticado como trastornos neurocognitivos mayores o menores o trastornos que surgen debido a la neurodegeneración.

20 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I como se define en el presente documento en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno o afección seleccionados entre el grupo que consiste en los trastornos de déficit de atención con hiperactividad, la esquizofrenia, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, la demencia del Parkinson, la demencia vascular o la demencia asociada a cuerpos de Lewy y el traumatismo craneoencefálico.

25 La presente divulgación también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I como se define en el presente documento en combinación con, o como un complemento de, inhibidores de la acetilcolinesterasa, fármacos o productos biológicos modificadores de la enfermedad para trastornos neurodegenerativos, fármacos dopaminérgicos, antidepresivos, antipsicóticos típicos o atípicos.

Descripción detallada de la invención:

35 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula general I, a sus formas tautoméricas, a estereoisómeros, a sus sales farmacéuticamente aceptables y a composiciones farmacéuticas que los contienen.



40 en la que, en el compuesto de fórmula I,

Z se selecciona entre el grupo que consiste en -S-, -O- y -N(R^a)-;

45 R^a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido;

50 R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, halógeno, perhaloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, (R⁷)(R⁸)N-, R^{7a}C(=O)N(R⁷)-, (R⁷)(R⁸)NC(=A¹)N(R⁹)-, R^{7a}OC(=O)NR⁹-, R^{7a}SO₂N(R⁸)-, R⁷A¹- y R^{7a}C(=O)-;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que cada uno de dichos cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido está opcionalmente anillado u opcionalmente unido, $(R^7)(R^8)N-$, $(R^4)N(OR^9)-$ y R^7A^1- ;

$[R^4]_m$ es la repetición 'm' veces de los grupos R^4 , cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $R^{7a}C(=O)-$, $R^{7a}SO_2-$, R^7A^1- , $(R^{7a})C(=O)N(R^9)-$, $(R^7)(R^8)N-$, $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)-$; en la que $m = 0$ a 3; o dos grupos R^4 y los átomos de carbono a los que están unidos forman juntos un sistema cíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos/grupos seleccionados entre el grupo que consiste en $-N-$, $-S-$, $-O-$, $-C(=O)-$ y $-C(=S)-$;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, $R^{7a}C(=O)-$, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillos heterocíclico saturado/insaturado opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros que contiene uno a tres heteroátomos/grupos seleccionados entre el grupo que consiste en $-S-$, $-N-$, $-O-$, $-C(=O)-$ y $-C(=S)-$;

en la que R^7 , R^8 y R^9 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido;

A^1 se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

R^{7a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido,

en la que,

la expresión "alquilo opcionalmente sustituido", significa un grupo alquilo no sustituido o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(alquil)NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(alquil)N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ y $(R^{10})(alquil)NC(=A^1)N(H)-$;

la expresión "alquenilo opcionalmente sustituido", significa un grupo alquenilo no sustituido o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(alquil)NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(alquil)N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ y $(R^{10})(alquil)NC(=A^1)N(H)-$;

la expresión "alquinilo opcionalmente sustituido", significa un grupo alquinilo no sustituido o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(alquil)NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(alquil)N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ y $(R^{10})(alquil)NC(=A^1)N(H)-$;

la expresión "heteroalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroalquilo no sustituido o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo y cicloalquilo;

la expresión "cicloalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo cicloalquilo no sustituido o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, $R^{10a}C(=O)-$, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(alquil)NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(alquil)N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ y $(R^{10})(alquil)NC(=A^1)N(H)-$;

la expresión "arilo opcionalmente sustituido" significa (i) un grupo arilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_1 a C_6 , alquenilo C_2 a C_6 , alquinilo C_2 a C_6 , cicloalquilo C_3 a C_6 , perhaloalquilo C_1 a C_6 , alquil-O-, alquenil-O-, alquilil-O-, perhaloalquil-O-, alquil-N(alquilo)-, alquil-N(H)-, H_2N- , alquil-SO₂-, perhaloalquil-SO₂-, alquil-C(=O)N(alquil)-, alquil-C(=O)N(H)-, alquil-N(alquil)C(=O)-, alquil-N(H)C(=O)-, $H_2NC(=O)-$, alquil-N(alquil)SO₂-, alquil-N(H)SO₂-, H_2NSO_2- , heterociclo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo o alquil-C(=O)- o (ii) dicho anillo de arilo no sustituido o sustituido opcionalmente condensado con un anillo de cicloalcano o un anillo de heterociclo que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre S, O, N, a través de un enlace, en el que dicho anillo de cicloalcano o anillo de heterociclo está opcionalmente sustituido con oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo o alquilo-C(=O)-;

la expresión "heterociclilo opcionalmente sustituido" significa un grupo (i) heterociclilo no sustituido o sustituido en los carbonos del anillo con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, $R^{10}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$,

(R¹⁰)(H)NC(=O)-, (R¹⁰)(alquil)NC(O)-, R^{10a}C(=O)N(H)-, (R¹⁰)(H)N-, (R¹⁰)(alquil)N-, (R¹⁰)(H)NC(=A¹)N(H)- y (R¹⁰)(alquil)NC(=A¹)N(H)-; (ii) grupo heterociclilo opcionalmente sustituido en el nitrógeno o nitrógenos del anillo con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, R^{10a}C(=O)-, R^{10a}SO₂-, R^{10a}OC(=O)-, (R¹⁰)(H)NC(=O)-, (R¹⁰)(alquil)NC(=O)- y arilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano o nitro;

la expresión "heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁ a C₆, alquenilo C₂ a C₆, alquinilo C₂ a C₆, cicloalquilo C₃ a C₆, perhaloalquilo C₁ a C₆, alquil-O-, alquenil-O-, alquil-O-, perhaloalquil-O-, alquil-N(alquilo)-, alquil-N(H)-, H₂N-, alquil-SO₂-, perhaloalquil-SO₂-, alquil-C(=O)N(alquilo)-, alquil-C(=O)N(H)-, alquil-N(alquil)C(=O)-, alquil-N(H)C(=O)-, H₂NC(=O)-, alquil-N(alquil)SO₂-, alquil-N(H)SO₂- y un heterociclo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, en la que el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquil alquenilo, alquinilo o alquil-C(=O)-;

la expresión "sistema cíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido" significa el sistema cíclico de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, R^{10a}C(=O)-, R^{10a}SO₂-, R^{10a}A¹-, R^{10a}OC(=O)-, R^{10a}C(=O)O-, (R¹⁰)(H)NC(=O)-, (R¹⁰)(alquil)NC(=O)-, R^{10a}C(=O)N(H)-, (R¹⁰)(H)N-, (R¹⁰)(alquil)N-, (R¹⁰)(H)NC(=A¹)N(H)- y (R¹⁰)(alquil)NC(=A¹)N(H)-;

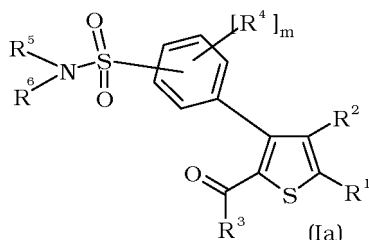
la expresión "sistema de anillos heterocíclico saturado/insaturado opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros" significa el sistema de anillos heterocíclico saturado/insaturado de 3 a 10 miembros no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, R^{10a}C(=O)-, R^{10a}SO₂-, R^{10a}A¹-, R^{10a}OC(=O)-, R^{10a}C(=O)O-, (R¹⁰)(H)NC(=O)-, (R¹⁰)(alquil)NC(=O)-, R^{10a}C(=O)N(H)-, (R¹⁰)(H)N-, (R¹⁰)(alquil)N-, (R¹⁰)(H)NC(=A¹)N(H)- y (R¹⁰)(alquil)NC(=A¹)N(H)-;

en las que R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo,

y R^{10a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, perhaloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo.

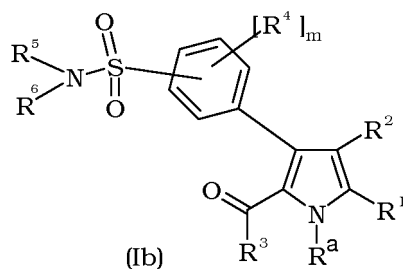
Siempre que se indique un intervalo del número de átomos en una estructura (por ejemplo, un alquilo o alquilamino, etc. C₁₋₁₂, C₁₋₈, C₁₋₆ o C₁₋₄), se contempla específicamente que también puede utilizarse cualquier subintervalo o número individual de átomos de carbono que pertenezca al intervalo indicado. De este modo, por ejemplo, la enumeración de un intervalo de 1-8 átomos de carbono (por ejemplo, C₁₋₈), 1-6 átomos de carbono (por ejemplo, C₁₋₆), 1-4 átomos de carbono (por ejemplo, C₁₋₄), 1-3 átomos de carbono (por ejemplo, C₁₋₃) o 2-8 átomos de carbono (por ejemplo, C₂₋₈) como se usa con respecto a cualquier grupo químico (por ejemplo, alquilo, alquilamino, etc.) referenciado en el presente documento abarca y describe específicamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y/o 12 átomos de carbono, según sea apropiado, así como cualquier subintervalo de los mismos (por ejemplo, 1-2 átomos de carbono, 1-3 átomos de carbono, 1-4 átomos de carbono, 1-5 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, 1-7 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 1-9 átomos de carbono, 1-10 átomos de carbono, 1-11 átomos de carbono, 1-12 átomos de carbono, 2-3 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono, 2-5 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 2-7 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-9 átomos de carbono, 2-10 átomos de carbono, 2-11 átomos de carbono, 2-12 átomos de carbono, 3-4 átomos de carbono, 3-5 átomos de carbono, 3-6 átomos de carbono, 3-7 átomos de carbono, 3-8 átomos de carbono, 3-9 átomos de carbono, 3-10 átomos de carbono, 3-11 átomos de carbono, 3-12 átomos de carbono, 4-5 átomos de carbono, 4-6 átomos de carbono, 4-7 átomos de carbono, 4-8 átomos de carbono, 4-9 átomos de carbono, 4-10 átomos de carbono, 4-11 átomos de carbono y/o 4-12 átomos de carbono, etc., según sea apropiado).

Una realización de la presente invención es el compuesto de fórmula Ia;



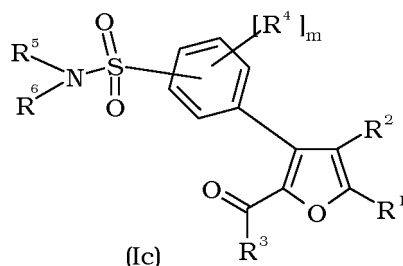
en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y m son como se han definido anteriormente.

Otra realización de la presente invención es el compuesto de fórmula Ib;



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^a y m son como se han definido anteriormente.

5 Otra realización más de la presente invención es el compuesto de fórmula Ic;



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y m son como se han definido anteriormente.

10 En cualquiera de las realizaciones de la invención descrita anteriormente, R^1 se selecciona en particular entre el grupo que consiste en piridilo, furanilo, indolilo, N-metilisoindolilo, benzofuranilo, piperazinilo, 4-(4-fluorofenil)piperazinilo, morfolinilo, indolinilo, 2-oxoindolinilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, benzopirano, o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, ciclopropilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metilo, etilo, dimetilamino, monometilamino, *terc*-butilo y 4-metilpiperazinilo.

15 En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R^2 se selecciona en particular entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, dimetilamino y dimetilaminometilo.

20 En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R^3 se selecciona en particular entre el grupo que consiste en metilo, etilo, *n*-propilo, metoxi, etoxi, dimetilamino, N-metoxi-N-metil amino, N-(2-hidroxi etil)-N-propil amino, acetilaminometilo y piperidinilo.

25 En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R^5 y R^6 se seleccionan en particular independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo, o R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de piperidina.

30 En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, m se selecciona en particular entre 0, 1 o 2 y R^4 se selecciona entre metilo o dos R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos formando un carbociclo de seis miembros.

35 En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R^a se selecciona en particular entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y ciclopropilmetilo.

40 En cualquiera de las realizaciones de la presente invención del compuesto de fórmula I, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en piridilo, furanilo, indolilo, N-metilisoindolilo, benzofuranilo, piperazinilo, 4-(4-fluorofenil)piperazinilo, morfolinilo, indolinilo, 2-oxoindolinilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, benzopirano y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, ciclopropilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metilo, etilo, dimetilamino, monometilamino y *terc*-butilo, 4-metilpiperazinilo; R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, dimetilamino y dimetilaminometilo; R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, *n*-propilo, metoxi, etoxi, dimetilamino, N-metoxi-N-metil amino, N-(2-hidroxi etil)-N-propil amino, acetilaminometilo, piperidinilo; R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de piperidina; m se selecciona entre 0, 1 o 2, y R^4 se selecciona entre metilo o dos R^4 junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo de seis miembros; y R^a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y ciclopropilmetilo.

En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R^1 se selecciona en particular entre el grupo que consiste en 4-clorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-tolilo, 4-*terc*-butil fenilo, 4-dimetilaminofenilo, 3-fluorofenilo, fenilo, 4-etilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-4-metoxifenilo, piperazin-1-ilo, 4-(fluorofenil)piperazinilo, morfolino, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, furano-3-ilo, 1*H*-indol-5-ilo, 1-metil-1*H*-indol-5-ilo, benzofuran-5-ilo, indolin-5-ilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo y 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ilo).

En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z se selecciona en particular como S.

Los términos generales utilizados en la fórmula pueden definirse de la siguiente manera; sin embargo, el significado indicado no debe interpretarse como una limitación del alcance del término en sí.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. Preferentemente, la cadena alquilo puede contener de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferentemente, la cadena alquilo puede contener hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, iso-propilo, *n*-butilo, sec-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo y *n*-hexilo.

El término "alqueno" como se usa en el presente documento, significa un grupo "alquilo" como se ha definido anteriormente en el presente documento que contiene de 2 a 20 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace.

El término "alquino" como se usa en el presente documento, significa un grupo "alquilo" como se ha definido anteriormente en el presente documento que contiene de 2 a 20 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace.

"Alquilo", "alqueno" o "alquino", como se han definido anteriormente en el presente documento, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que comprende oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10a}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(alquil)NC(=O)$ -, $R^{10}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(alquil)N$ -, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)$ -, $(R^{10})(alquil)NC(=A^1)N(H)$ -; en las que R^{10} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo; y A^1 se selecciona entre S y O; y R^{10a} se selecciona entre alquilo, alqueno, alquino, perhaloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo.

El término "perhaloalquilo" utilizado en el presente documento significa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente en el presente documento en el que todos los átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo están sustituidos con halógeno. El grupo perhaloalquilo se ejemplifica por trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

El término "heteroalquilo", como se usa en el presente documento significa un grupo 'alquilo' hetero modificado, donde un grupo CH_2 se modifica (o se reemplaza) por $-O-$, $-S-$, $-S(O_2)-$, $-S(O)-$, $-N(R^m)-$, $Si(R^m)R^n$ - en las que, R^m y R^n se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo. El grupo de este modo incluye los enlaces como CH_3-S- , CH_3-CH_2-O- , CH_3-O-CH_2- , CH_3-S-CH_2- , $CH_3-N(R^m)-CH_2-$, $CH_3-Si(R^{III})R^n-CH_2-$ y similares.

El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillos no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene de 3 a 14 átomos de carbono, preferentemente un anillo de cicloalquilo monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillos bicíclicos también se ejemplifican por un sistema de anillos monocíclico unido en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por una unión de alqueno. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano, biciclo[3.3.2]decano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano, biciclo[3.2.0]heptano, octahidro-1*H*-indeno. También se ejemplifican sistemas de anillos tricíclicos por un sistema de anillos bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo bicíclico están unidos por un enlace o una unión de alqueno. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano y triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano). El término cicloalquilo incluye también sistemas espiro en los que uno de los anillos está anillado en un solo átomo de carbono, dichos sistemas de anillos se ejemplifican por espiro[2.5]octano, espiro[4.5]decano, espiro[biciclo[4.1.0]heptano-2,1'-ciclopentano], hexahidro-2'*H*-espiro[ciclopropano-1,1'-pentaleno].

El cicloalquilo como se ha definido anteriormente en el presente documento puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, alquilo, alqueno, alquino, $R^{10a}C(=O)$ -, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10a}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(alquil)NC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(alquil)N$ -, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)$ -, $(R^{10})(alquil)NC(=A^1)N(H)$ -; en las que R^{10} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo; y A^1 se selecciona entre S y O; y R^{10a} se selecciona entre alquilo, alqueno,

alquinilo, perhaloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonado aromático monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fluorenil, indenilo, azuleno y similares. El grupo arilo también incluye hidrocarburos aromáticos parcialmente saturados bicíclicos y tricíclicos tales como tetrahidro-naftaleno. Dicho grupo arilo también incluye anillos de arilo condensados con anillos de heteroarilo o heterocíclicos tales como 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo; 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo; 2,3-dihidro-benzofuran-4-ilo; 2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo; 2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-4-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo; 2,3-dihidro-1H-indol-7-ilo; benzo[1,3]dioxol-4-ilo; benzo[1,3]dioxol-5-ilo; 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo; 2,3-dihidrobenzotien-4-ilo, 2-oxoindolina-5-ilo.

Arilo como se ha definido anteriormente en el presente documento puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁ a C₆, alquenilo C₂ a C₆, alquinilo C₂ a C₆, cicloalquilo C₃ a C₆, perhaloalquilo C₁ a C₆, alquil-O-, alquenil-O-, alquil-O-, perhaloalquil-O-, alquil-N(alquilo)-, alquil-N(H)-, H₂N-, alquil-SO₂-, perhaloalquil-SO₂-, alquil-C(=O)N(alquil)-, alquil-C(=O)N(H)-, alquil-N(alquil)C(=O)-, alquil-N(H)C(=O)-, H₂NC(=O)-, alquil-N(alquil)SO₂-, alquil-N(H)SO₂-, H₂NSO₂-, heterociclo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo o alquil-C(=O)-.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados entre O, N o S y siendo el resto de átomos del anillo carbono (con átomos de hidrógeno apropiados a menos que se indique lo contrario), en el que, al menos un anillo en el sistema de anillos es aromático. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo de un grupo heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, indolizino, imidazopiridilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2,3]pirimidinilo, pirazolo[3,4]pirimidinilo y benzo(b)tienilo, 2,3-tiadiazolilo, 1H-pirazolo[5,1-c]-1,2,4-triazolilo, pirrolo[3,4-d]-1,2,3-triazolilo, ciclopentatriazolilo, 3H-pirrolo[3,4-c]isoxazolilo y similares.

El heteroarilo como se ha definido anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁ a C₆, alquenilo C₂ a C₆, alquinilo C₂ a C₆, cicloalquilo C₃ a C₆, perhaloalquilo C₁ a C₆, alquil-O-, alquenil-O-, alquil-O-, perhaloalquil-O-, alquil-N(alquilo)-, alquil-N(H)-, H₂N-, alquil-SO₂-, perhaloalquil-SO₂-, alquil-C(=O)N(alquilo)-, alquil-C(=O)N(H)-, alquil-N(alquil)C(=O)-, alquil-N(H)C(=O)-, H₂NC(=O)-, alquil-N(alquil)SO₂-, alquil-N(H)SO₂-, H₂NSO₂-, un heterociclo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S opcionalmente sustituidos con alquilo, alquenilo, alquinilo o alquil-C(=O)-.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" como se usa en el presente documento, significa un grupo 'cicloalquilo' en el que uno o más de los átomos de carbono reemplazados por -O-, -S-, -S(O₂)-, -S(O)-, -N(R^m)-, -Si(R^m)Rⁿ-, en los que R^m y Rⁿ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo. El heterociclo puede estar conectado al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo. Los ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazolinilo, piperidinilo, pirano, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidiotiomorfolinilo (tiomorfolinsulfona), tipirano y tritanilo. Los ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditiolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo. El término heterociclo también incluye sistemas heterocíclicos unidos tales como azabicyclo[3.2.1]octano, azabicyclo[3.3.1]nonano y similares.

El grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido en los carbonos del anillo con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que comprende oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, R^{10a}A-, R^{10a}OC(=O)-, R^{10a}C(=O)O-, (R¹⁰)(H)NC(=O)-, (R¹⁰)(alquil)NC(O)-, R^{10a}C(=O)N(H)-, (R¹⁰)(H)N-, (R¹⁰)(alquil)N-, (R¹⁰)(H)NC(=A¹)N(H)-, (R¹⁰)(alquil)NC(=A¹)N(H)-; en las que R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo; y A¹ se selecciona entre S y O; y R^{10a} se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, perhaloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo.

El grupo heterociclilo puede además estar opcionalmente sustituido en el nitrógeno o nitrógenos del anillo con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, R^{10a}C(=O)-, R^{10a}SO₂-, R^{10a}OC(=O)-, (R¹⁰)(H)NC(=O)-, (R¹⁰)(alquil)NC(=O)-; en las que R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo; y R^{10a} se selecciona entre alquilo, alquenilo,

alquinilo, perhaloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo.

El término "oxo" significa un oxígeno divalente (=O) unido al grupo parental. Por ejemplo, el oxo unido al carbono forma un carbonilo, el oxo sustituido en el ciclohexano forma una ciclohexanona y similares.

5 El término "anillado" significa que el sistema de anillos que se examina está anillado con otro anillo, ya sea en un átomo de carbono del sistema cíclico o a través de un enlace del sistema cíclico como en el caso de sistemas de anillos espiro o condensados.

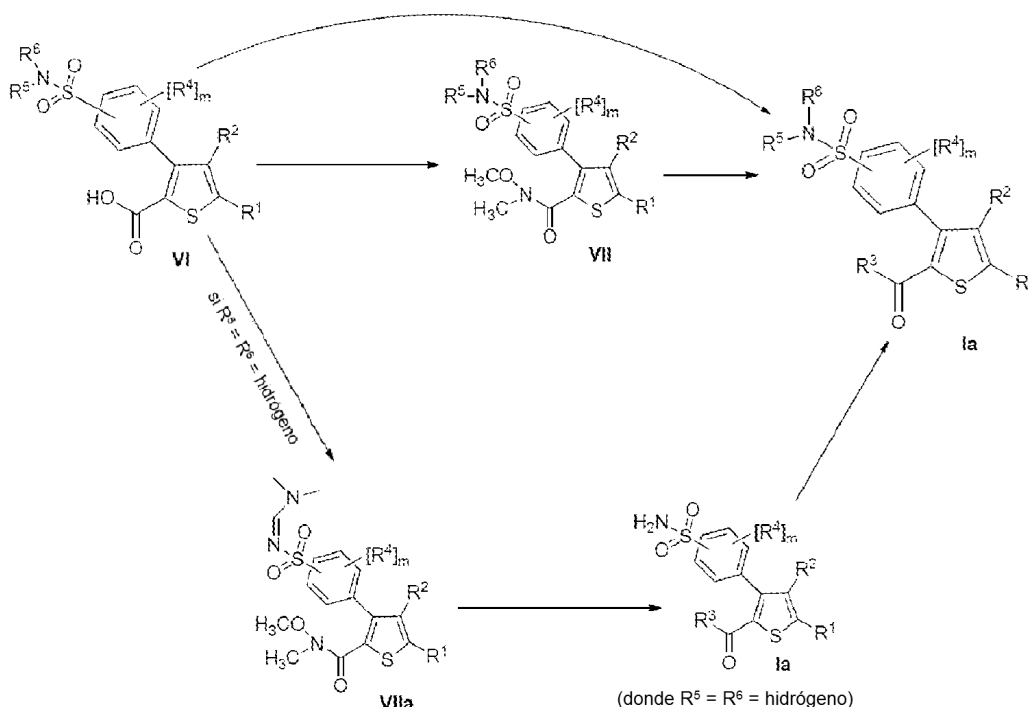
10 El término "unido" significa que el sistema de anillos que se examina contiene una unión de alquileo que tiene de 1 a 4 unidades de metileno que unen dos átomos de anillo no adyacentes.

Un compuesto, sus estereoisómeros, racematos, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha descrito anteriormente en el presente documento en el que el compuesto de fórmula general I se selecciona entre:

- 15
1. 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 2. 4-(5-(2-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 3. 4-(5-(3-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 - 20 4. 4-(5-(4-fluorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 5. 4-(5-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 6. 4-(4-metil-2-propionil-5-(4-(trifluorometil)fenil)tiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 7. 4-(5-(4-metoxifenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 8. 4-(5-(4-etoxifenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 9. 4-(4-metil-2-propionil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 - 25 10. 4-(4-metil-2-propionil-5-(4-tolil)tiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 11. 4-(5-(4-(*tert*-butil)fenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 12. 4-((5-(4-dimetilamino)fenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 13. 4-(5-(3-fluorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 14. 4-(4-metil-5-fenil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 - 30 15. 4-(5-(3-etoxifenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 16. 4-(5-(4-etilfenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 17. 4-(5-(3,4-diclorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 18. 4-(5-(2,4-diclorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 19. 4-(5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 - 35 20. 4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 21. 4-(5-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 22. 4-(4-metil-5-(piperazin-1-il)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 23. 4-(5-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 24. 4-(4-metil-5-morfolino-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 - 40 25. 4-(4-metil-2-propionil-5-(piridin-4-il)tiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 26. 4-(4-metil-2-propionil-5-(piridin-3-il)tiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 27. 4-(5-(furan-3-il)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 28. 4-(5-(1*H*-indol-5-il)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 29. 4-(4-metil-5-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 - 45 30. 4-(5-(benzofuran-5-il)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 31. 4-(5-(indolin-5-il)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 32. 4-(4-metil-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 33. 4-(5-(4-clorofenil)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 34. 4-(5-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 - 50 35. 4-(5-(4-clorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 36. 5-(4-clorofenil)-*N,N*,4-trimetil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxamida.
 37. 5-(4-clorofenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxamida.
 38. 5-(4-clorofenil)-*N*-(2-hidroxietil)-4-metil-*N*-propil-3-(4-sulfamoil fenil)tiofeno-2-carboxamida.
 39. 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-(piperidin-1-carbonil)tiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 - 55 40. 4-(2-acetil-5-(4-clorofenil)-4-metiltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 41. 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)-2-metilbenzenosulfonamida.
 42. 4-metil-5-(2-oxoindolin-5-il)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo.
 43. 4-metil-5-(2-oxoindolin-5-il)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo.
 44. 4-(4-metil-5-(4-metilaminofenil)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 - 60 45. 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)-*N,N*-dimetilbenzenosulfonamida.
 46. 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)-*N*-metilbenzenosulfonamida.
 47. 4-(5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 48. 1-(5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)tiofen-2-il)propan-1-ona.
 49. 4-(5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)benzenosulfonamida.
 - 65 50. 5-(4-clorofenil)-*N,N*,1,4-tetrametil-3-(4-sulfamoilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida.
 51. 4-(5-(4-clorofenil)-1-etil-4-metil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)benzenosulfonamida.

52. 4-(5-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-4-metil-2-propionil-1H-pirrol-3-il)bencenosulfonamida.
 53. 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propionil-1H-pirrol-3-il)bencenosulfonamida.
 54. 4-(5-(4-fluorofenil)-1,4-dimetil-2-propionil-1H-pirrol-3-il)bencenosulfonamida.
 55. 4-(5-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-2-propionil-1H-pirrol-3-il)bencenosulfonamida.
 56. 4-(2-butilil-5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)bencenosulfonamida.
 57. 4-(5-(2,4-diclorofenil)-1,4-dimetil-2-propionil-1H-pirrol-3-il)bencenosulfonamida.
 58. 4-(5-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-1,4-dimetil-2-propionil-1H-pirrol-3-il)bencenosulfonamida.
 59. 5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)tilfeno-2-carboxilato de etilo.
 60. 5-(4-clorofenil)-3-(4-sulfamoilfenil)furan-2-carboxilato de etilo

El Esquema 1 muestra un método de preparación de un compuesto de acuerdo con una realización de la fórmula Ia. El compuesto de fórmula Ia puede prepararse a partir del compuesto de fórmula VI, en la que R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ y m son los mismos que se han descrito en la fórmula genérica Ia.



ESQUEMA 1

El compuesto de fórmula VI puede convertirse en su correspondiente cloruro de ácido usando procedimientos convencionales conocidos en la química orgánica de síntesis o preferentemente mediante la reacción con cloruro de oxalilo en diclorometano junto con DMF seguido de la reacción con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina en presencia de trietilamina en diclorometano para proporcionar el compuesto de fórmula VII.

El compuesto de la fórmula VII se hace reaccionar con un reactivo de Grignard R³MgX¹ en el que R³ se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido que puede estar opcionalmente anillado u opcionalmente unido y X¹ es un halógeno, para obtener el compuesto de fórmula Ia, en la que R³ se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido que puede estar opcionalmente anillado u opcionalmente unido, y R⁵ y R⁶ son los mismos que se han descrito en la fórmula general I o Ia. La reacción del compuesto de fórmula VII con R³MgX¹ puede realizarse de acuerdo con el procedimiento proporcionado en la bibliografía tal como *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 3377.

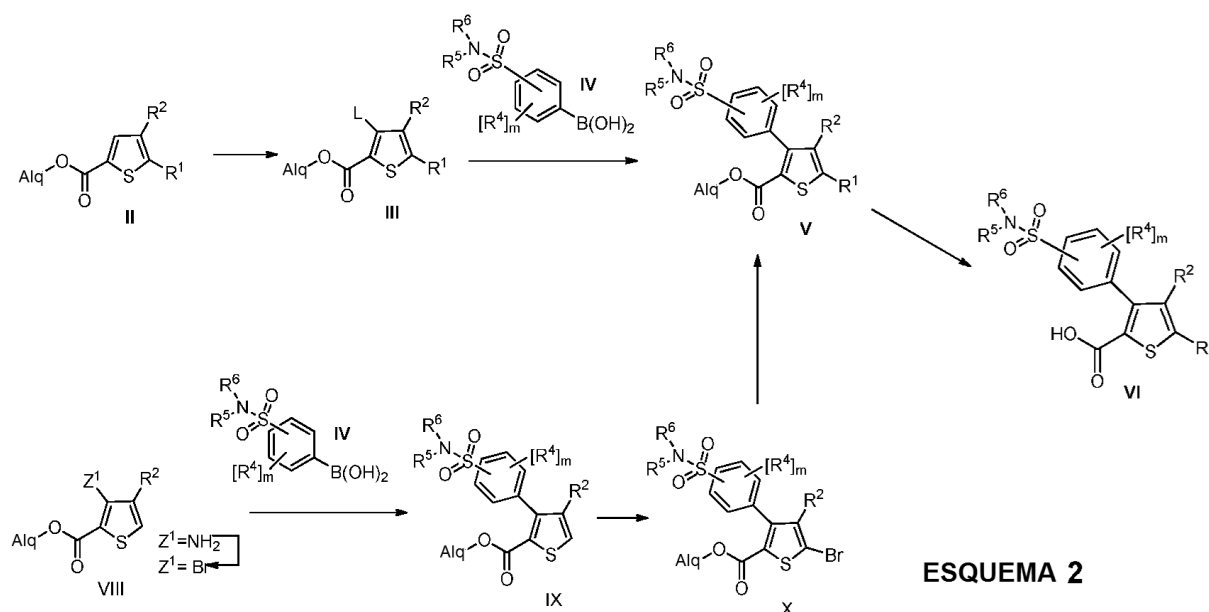
El compuesto de fórmula VI, donde R⁵ = R⁶ = hidrógeno, puede convertirse en cloruro de ácido usando cloruro de oxalilo en diclorometano junto con DMF seguido de la reacción con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina en presencia de trietilamina en diclorometano para proporcionar el compuesto de fórmula VIIa, que después puede convertirse adicionalmente en un compuesto de fórmula Ia mediante la reacción con R³MgX¹ como se ha descrito en el presente documento anteriormente.

El compuesto de fórmula VI se hace reaccionar como alternativa con (R⁷)(R⁸)NH, (R⁷)(OR⁸)NH o R⁷OH, en las que R⁷ y R⁸ son como se han definido en la definición de R³ en la fórmula general Ia o I, para obtener el compuesto de

fórmula Ia, en la que R^5 y R^6 son los mismos que se han descrito en el compuesto de fórmula I o Ia y R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en $(R^7)(R^8)N-$, $(R^7)(OR^8)N-$ y R^7O- , en la que R^7 y R^8 son como se han definido en la definición de R^3 en la fórmula general Ia o I. La reacción se realizó de acuerdo con las condiciones conocidas en la conversión de ácidos carboxílicos en amidas y ésteres como es sabido para un experto en la materia. La reacción puede realizarse en presencia de disolventes, por ejemplo, DMF, THF, un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo y diclorometano, un hidrocarburo aromático tal como xileno, benceno, tolueno o mezclas de los mismos o similares, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o similares a una temperatura entre 0-50 °C usando reactivos tales como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y reactivos auxiliares tales como 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBT) o similares.

El compuesto de fórmula Ia en la que R^1 , R^2 y R^3 son los mismos que se han descrito en el compuesto de fórmula I o Ia, y R^5 y R^6 son como se han descrito para la fórmula I o Ia excluyendo el hidrógeno, se prepararon mediante la reacción adicional de compuestos de fórmula Ia en la que R^5 y R^6 son hidrógeno, con los reactivos seleccionados entre R^5L^1 y R^6L^1 , en los que L^1 es halógeno o $-B(OH)_2$ en presencia de una base o usando condiciones apropiadas proporcionadas en la bibliografía tal como *Tetrahedron letters* 2005, 46(43), 7295-7298, *Tetrahedron letters* 2003, 44(16), 3385-3386, el documento US2003236413, *Synthetic Communications* 2009, 39(12), 2082-2092, *Tetrahedron letters* 2010, 51(15), 2048-2051, *Tetrahedron letters* 2008, 49(18), 2882-2885 y *J. Amer. Chem. Soc.* 2005, 127(36), 12640-12646.

El Esquema 2 muestra un método de preparación del compuesto de fórmula VI a partir del compuesto de fórmula II y un método alternativo para el compuesto VI a partir del compuesto de fórmula VIII.



El compuesto de fórmula VI, en la que R^1 es como se ha descrito en el compuesto de fórmula genérica Ia y R^2 se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, perhaloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, R^7A^1- y $R^7aC(=O)-$, puede prepararse a partir del compuesto representado por la fórmula general II, en la que Alq es un grupo alquilo, R^1 está opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente condensado; heteroarilo opcionalmente condensado, opcionalmente sustituido; en la que arilo y heteroarilo incluyen los sistemas de anillos condensados en los que el anillo de arilo o heteroarilo está condensado con un sistema cíclico saturado; y R^2 se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, perhaloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, R^7A^1- y $R^7aC(=O)-$, el Compuesto de fórmula II a su vez se preparó mediante los procedimientos descritos en la bibliografía tal como el documento US5608082 y el documento W02007092751. Los grupos incluidos en R^2 pueden transformarse del uno al otro en cualquiera de las etapas sucesivas del Esquema 1 o 2 mediante el método de transformación de grupos generales.

El compuesto de fórmula II tras la halogenación proporcionó el compuesto de fórmula III, en la que L es un halógeno y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula II. La halogenación puede realizarse en una condición utilizada generalmente en la química orgánica de síntesis usando agentes de halogenación tales como bromo, tribromuro de fósforo, cloruro de bromo, tribromuro de aluminio, yoduro de hidrógeno/yodo, cloruro de yodo, N-yodosuccinimida, yodo/ácido sulfúrico y N-clorosuccinimida. Los inventores han realizado la bromación usando bromo en presencia de cloruro de cinc.

El compuesto de fórmula III que se ha obtenido en la etapa anterior se sometió a acoplamiento de Suzuki con el compuesto de fórmula IV, en la que R^4 , R^5 , R^6 y m son los mismos que se han definido anteriormente en el compuesto de fórmula Ia o I, para obtener el compuesto de fórmula V en la que los símbolos R^1 y R^2 son como se han definido para el compuesto de fórmula II y R^4 , R^5 , R^6 y m son como se han definido en la fórmula general Ia o I.

El acoplamiento de Suzuki puede realizarse en diferentes condiciones de acoplamiento con ácidos borónicos y ésteres borónicos bien conocidos en la técnica. Preferentemente, el acoplamiento de Suzuki se realiza en una mezcla de agua, etanol, metanol y tolueno, en presencia de una base tal como fosfato de potasio o carbonato de potasio o similares, un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) a 50 °C o una temperatura mayor. El ácido borónico utilizado en esta reacción puede prepararse mediante los métodos bien conocidos en la técnica hidrolizando el boronato correspondiente. Los boronatos en general están disponibles en el mercado. Además, dichos boronatos también pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de yodo o bromo apropiado con un alquil litio tal como butil litio y después mediante la reacción con un éster de borato o mediante métodos bien conocidos en la técnica (documento EP 1012142; Artículo de revisión por N. Miyaura y A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2547).

La hidrólisis del éster del compuesto de fórmula V proporcionó el compuesto de fórmula VI, en la que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y m son los mismos que se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula V. La hidrólisis del éster puede realizarse usando el procedimiento convencional utilizado generalmente en la química orgánica de síntesis o bien conocido en la técnica con reactivos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio o similares, en disolventes tales como agua, alcohol, THF o similares o mezclas de los mismos. Preferentemente se usaron solución acuosa de hidróxido de sodio y etanol para la reacción.

Como alternativa, el compuesto de fórmula VI puede prepararse partiendo del compuesto de fórmula VIII, en la que R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, perhaloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, R^7A^1- y $R^7aC(=O)-$; Alq es un grupo alquilo; y Z^1 es bromo o amino, a continuación.

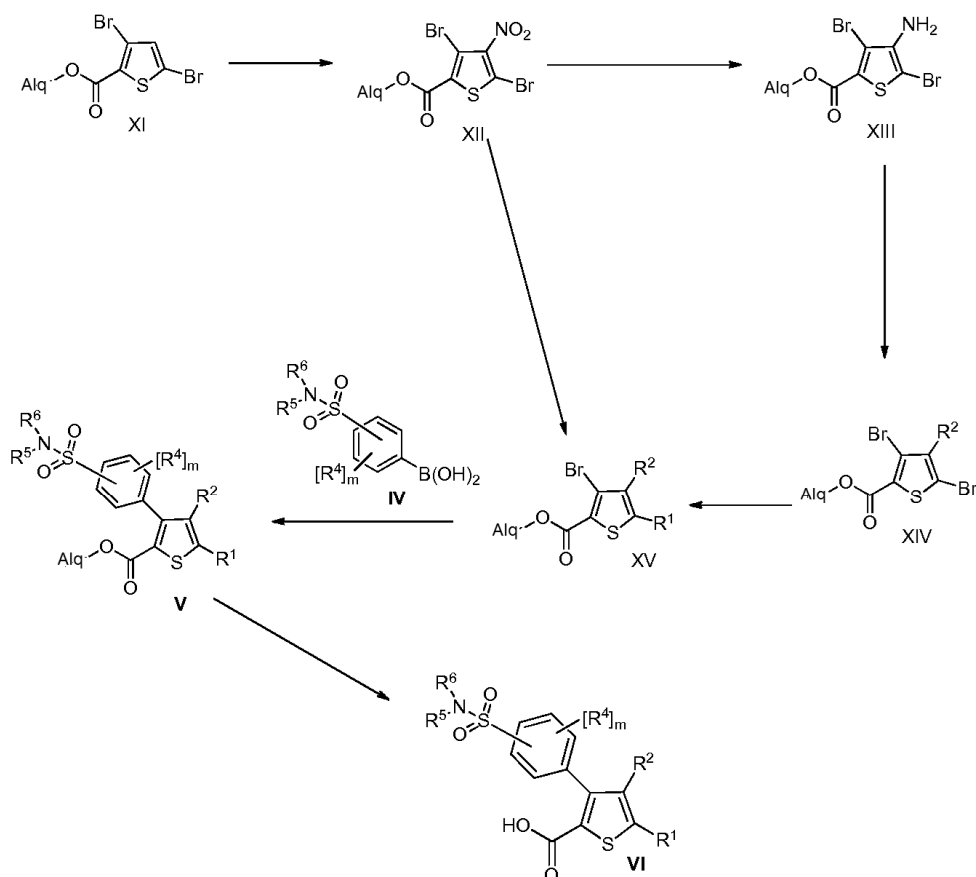
El compuesto de fórmula VIII con Z^1 como bromo, se obtuvo mediante la conversión del grupo amino (dicho compuesto amino está disponible en el mercado) con el grupo bromo correspondiente en una condición aplicada por lo general en la reacción de Sandmeyer. Esto implica la diazotación mediante la reacción del compuesto amino correspondiente con un nitrito, por ejemplo, nitrito de *tert*-butilo o similares, seguida de intercambio de halógeno, que puede realizarse convenientemente mediante la reacción con un haluro de cobre, preferentemente de bromuro de cobre(II).

El compuesto de fórmula VIII con Z^1 como bromo se sometió a acoplamiento de Suzuki con el compuesto de fórmula IV para obtener el compuesto IX en el que el símbolo R^2 es el mismo que se ha definido para el compuesto de fórmula VIII anteriormente, y R^4 , R^5 , R^6 y m son como se han definido en la fórmula general Ia.

El compuesto de fórmula IX tras la bromación proporcionó el compuesto de fórmula X. La bromación puede realizarse en una condición utilizada generalmente en la química orgánica de síntesis usando agentes de bromación. Los inventores han realizado la bromación usando bromo.

El compuesto de fórmula X se sometió a acoplamiento de Suzuki con $R^1B(OH)_2$, en el que R^1 es como se ha definido en la fórmula genérica Ia que tiene un punto de unión en el átomo de carbono, para proporcionar el compuesto de fórmula V en la que todos los símbolos R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y m son los mismos que se han definido en el compuesto de fórmula IX y R^1 es como se ha definido en la fórmula genérica Ia que tiene un punto de unión en el átomo de carbono. La hidrólisis del éster del compuesto de fórmula V en el compuesto de fórmula VI se realiza siguiendo el mismo procedimiento y las condiciones de reacción que se han descrito anteriormente. El compuesto de fórmula VI obtenido de este modo se convierte en el compuesto de fórmula Ia usando el proceso descrito anteriormente en el presente documento en el Esquema 1. Los grupos incluidos en R^2 pueden introducirse o transformarse el uno en el otro para llegar a los grupos necesarios incluidos en el compuesto de fórmula Ia en la etapa del compuesto de fórmula V o en las etapas posteriores también.

El Esquema 3 muestra un método de preparación de un compuesto de fórmula VI, en la que, R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en $(R^7)(R^8)N-$, $R^7aC(=O)N(R^7)-$, $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)-$, $R^7a-OC(=O)N(R^9)-$, $R^7aSO_2N(R^7)-$, ciano, nitro y halógeno a partir del compuesto de dibromo de fórmula XI, en la que Alq es un grupo alquilo.



ESQUEMA 3

Compuesto de fórmula VI, en la que, R^2 se selecciona entre $(R^7)(R^8)N-$, $R^8C(=O)N(R^7)-$, $(R^7)(R^8)NC(=O)N(R^9)-$, $R^7OC(=O)N(R^9)-$, $R^7SO_2N(R^8)-$, ciano, halógeno o Nitro

El compuesto de fórmula VI, en la que, R^2 se selecciona entre $(R^7)(R^8)N-$, $R^7aC(=O)N(R^7)-$, $(R^7)(R^8)NC(=O)N(R^9)-$, $R^7aOC(=O)N(R^9)-$, $R^7aSO_2N(R^7)-$, ciano, nitro y halógeno pueden prepararse a partir del compuesto de dibromo de fórmula XI como se indica a continuación. El compuesto XI puede prepararse siguiendo el proceso proporcionado en *J. Chem. Soc. Perkin Trans.: Organic and Bioorganic chemistry* (1972-1999), 1973, páginas 1766-1770.

El compuesto de fórmula XI después de la nitración proporcionó el compuesto XII, que tras la reducción del grupo nitro a un grupo amino proporcionó el compuesto de fórmula XIII. La nitración y su posterior reducción pueden realizarse en las condiciones de acuerdo con los procedimientos generalmente conocidos o utilizados en la química orgánica de síntesis. Los inventores han realizado la nitración usando ácido nítrico y la reducción mediante el uso de polvo de hierro y ácido acético.

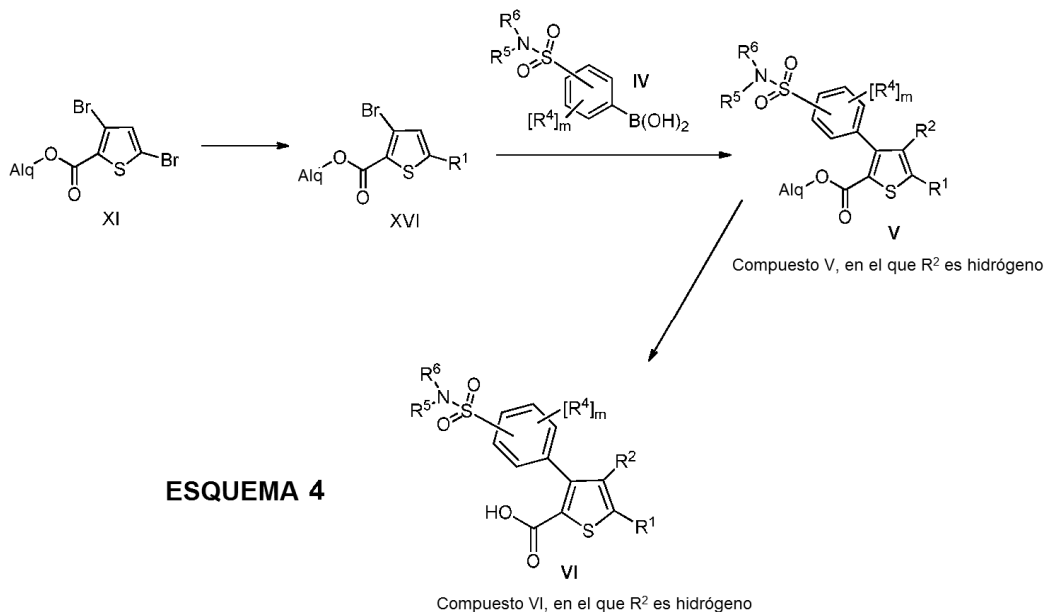
El compuesto de fórmula XIII se hizo reaccionar adicionalmente con los reactivos seleccionados entre R^7L , R^8L , R^9L , donde R^7 , R^7a , R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente, excepto que no son hidrógeno y L es halógeno, y/o se hicieron reaccionar con los reactivos seleccionados entre el grupo que consiste en $R^7aC(=O)L$, $R^7aN=C=O$, $R^7aN=C=S$ y $(R^7)(R^8)NC(=O)L$, $R^7aA^1C(=O)L$ y R^7aSO_2L , en los que R^7 , R^7a y R^8 son como se han definido anteriormente en la fórmula general I o la y L es halógeno, para obtener el compuesto de fórmula XIV con R^2 como $(R^7)(R^8)N-$, $R^7a-C(=O)N(R^7)-$, $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)-$, $R^7aOC(=O)NR^9-$, $R^7aSO_2N(R^7)-$, R^7A^1- o $R^7aC(=O)-$, el R^2 en el compuesto de fórmula XIV en la que R^2 es $R^7aOC(=O)NR^9-$ se convirtió convenientemente en $(R^7)(R^8)NC(=O)N(R^9)-$ mediante la reacción con la amina de fórmula $(R^7)(R^8)NH$ en presencia de una base adecuada tal como alcóxidos de metales alcalinos o trietilamina o mediante el uso de una amida de aluminio [*Tetrahedron* 60 (2004) 3439-43] en un disolvente orgánico no polar tal como tolueno o un disolvente polar tal como tetrahidrofurano.

El compuesto de fórmula XIV o el compuesto de fórmula XII se sometieron a acoplamiento de Suzuki con ácido borónico de fórmula $R^1B(OH)_2$, en la que R^1 es el mismo que se ha definido en la fórmula general Ia, en condiciones de acoplamiento de Suzuki convencionales en presencia de una base seleccionada entre fosfato de potasio, carbonato de potasio y similares y un catalizador de paladio tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) en un disolvente seleccionado entre agua, etanol, metanol, tolueno y mezclas de los mismos en cualquier proporción adecuada, para obtener el compuesto de fórmula XV, en la que la definición de R^1 es la misma que se ha definido en la fórmula general Ia y R^2 es $(R^7)(R^8)N-$, $R^7aC(=O)N(R^7)-$, $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)-$, $R^7aOC(=O)NR^9-$, $R^7aSO_2N(R^7)-$, R^7A^1- , $R^7aC(=O)-$ o nitro.

Después, el compuesto de fórmula XV se sometió a acoplamiento de Suzuki con el compuesto de fórmula IV para obtener el compuesto de fórmula V en la que R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y m son como se han definido en la fórmula general la y R^2 es $(R^7)(R^8)N-$, $R^{7a}C(=O)N(R^7)-$, $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)-$, $R^{7a}OC(=O)NR^9-$, $R^{7a}SO_2N(R^7)-$, R^7A^1- , $R^{7a}C(=O)-$ o nitro.

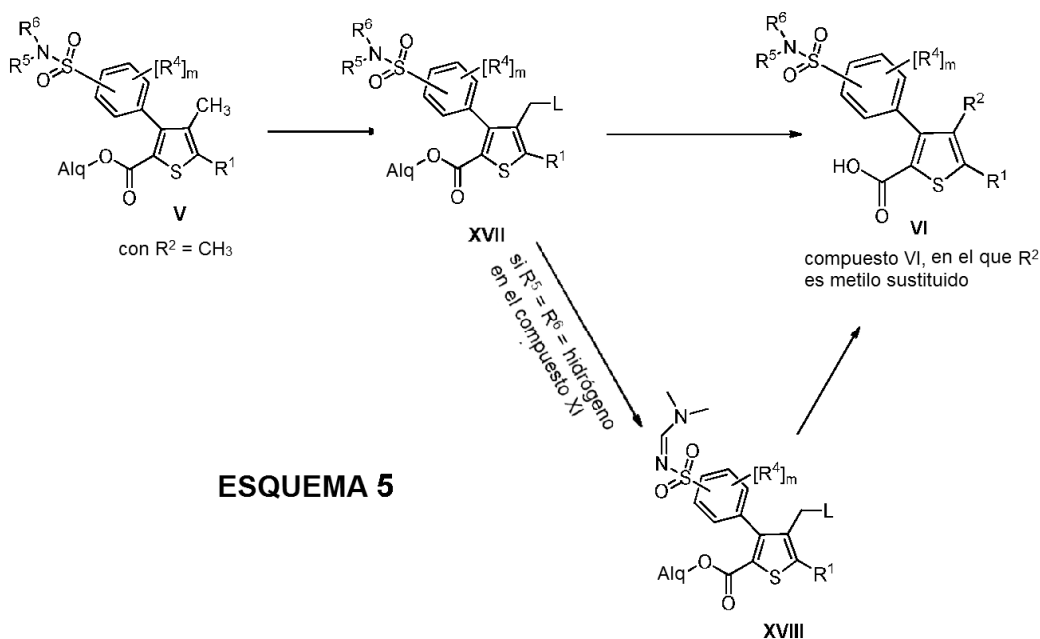
El acoplamiento de Suzuki se realizó siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente. El compuesto de fórmula V se convirtió adicionalmente en el compuesto de fórmula VI mediante la aplicación de procedimientos descritos anteriormente en el presente documento. El compuesto de fórmula V, en la que R^2 es nitro, el grupo nitro de dicho compuesto puede convertirse adicionalmente en ciano o halógeno mediante métodos de conversión de grupos funcionales conocidos.

10 El Esquema 4 muestra un método de preparación de un compuesto de fórmula VI, en la que R^2 es hidrógeno, a partir del compuesto de dibromo de fórmula XI, en la que Alq es un grupo alquilo.



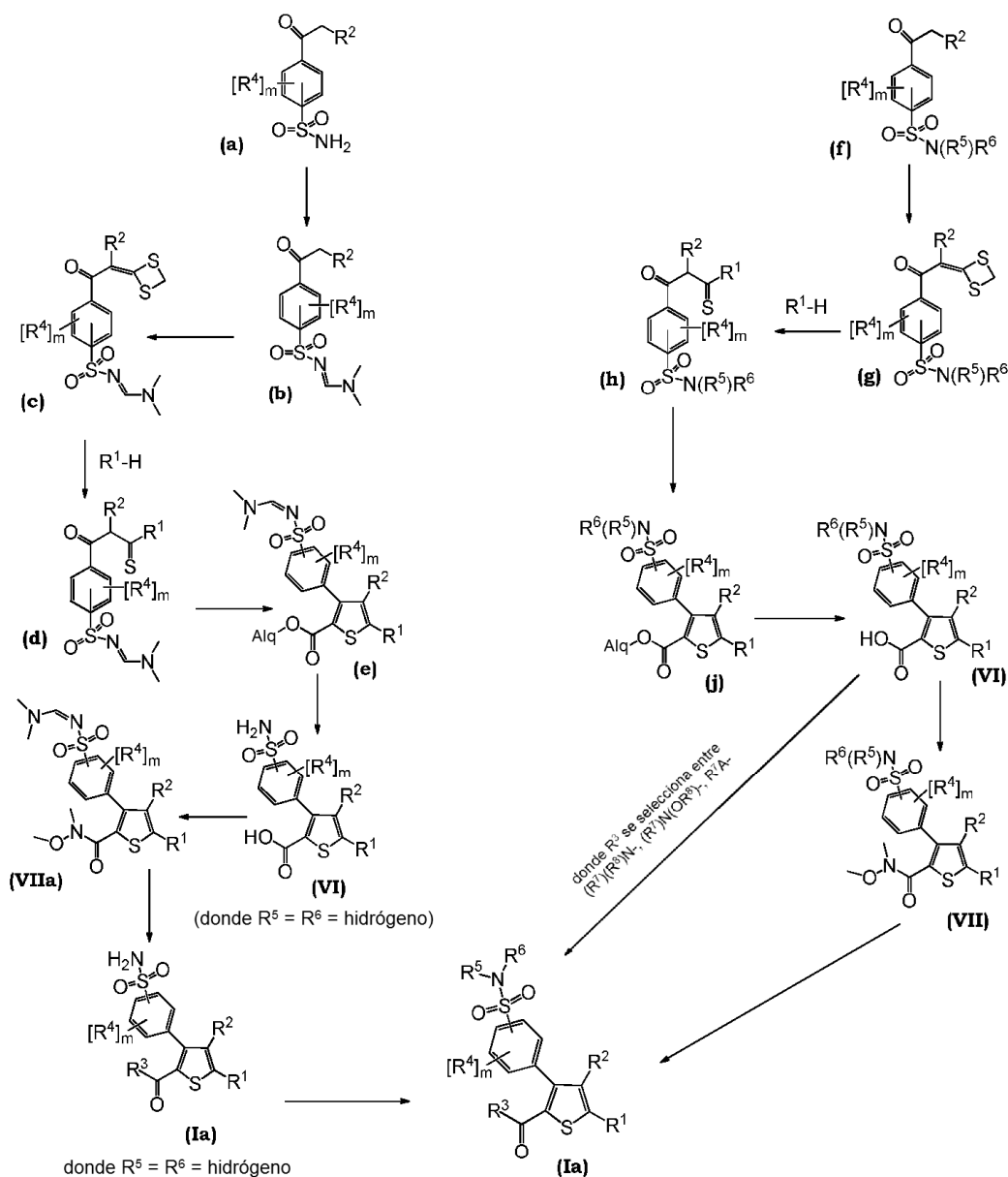
15 El compuesto de fórmula XI se acopló primero con ácido borónico de fórmula ' $R^1B(OH)_2$ ', en la que R^1 es el mismo que se ha definido en la fórmula general la que tiene un punto de unión como átomo de carbono mediante acoplamiento de Suzuki para obtener el compuesto de fórmula XVI, que después se sometió a acoplamiento de Suzuki con el compuesto de fórmula IV para proporcionar el compuesto de fórmula V, en la que R^2 es hidrógeno. El compuesto de fórmula V se convirtió en el compuesto de fórmula VI, en la que R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y m son los mismos que se han definido en la fórmula general la y R^2 es hidrógeno, usando el procedimiento descrito anteriormente.

20

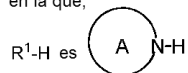


En otra realización del compuesto de fórmula V, en la que los símbolos R^1 , R^5 , R^6 y m son como se han definido en la fórmula general Ia; R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, $R^{7a}SO_2$ -, R^7A^1 -, $(R^{7a})C(=O)N(R^9)$ -, $(R^7)(R^8)N$ - y $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)$ -; Alq es el mismo que se ha definido para el compuesto de fórmula II; y R^2 es metilo, tras la bromación proporcionó el compuesto de fórmula XVII (Esquema 5). El compuesto de fórmula XVII, en la que los símbolos R^1 , R^5 , R^6 y m son los mismos que se han definido en la fórmula general Ia; y R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, $R^{7a}SO_2$ -, R^7A^1 -, $(R^{7a})C(=O)N(R^9)$ -, $(R^7)(R^8)N$ - y $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)$ -; Alq es como se ha definido para el compuesto de fórmula II y L es bromo tras la reacción con $(R^{10})NH_2$, $(R^{10})(alquil)NH$ o $R^{10}A^1H$, en las que R^{10} es el mismo que se ha definido en el compuesto de fórmula I y/o Ia y la hidrólisis adicional del éster proporciona un compuesto de fórmula VI, en la que R^2 es alquilo (por ejemplo, metilo) sustituido con $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(alquil)N$ - o $R^{10}A^1$ -. La síntesis del compuesto de fórmula Ia a partir del compuesto de fórmula VI se realizó siguiendo el mismo procedimiento y las condiciones de reacción que se han descrito anteriormente. Si el compuesto de fórmula V tiene $R^5 = R^6 =$ hidrógeno, entonces el grupo sulfonamida necesita ser protegido usando un grupo protector apropiado tal como dimetil acetal de N,N-dimetilformamida para obtener el compuesto de fórmula XVIII, que después puede hacerse reaccionar con $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(alquil)N$ - o $R^{10}A^1H$, en la que R^{10} es el mismo que se ha definido en el compuesto de fórmula I y/o Ia.

Como alternativa, los compuestos de fórmula Ia en la que todos los sustituyentes son los mismos que se han descrito en la fórmula genérica excepto R^2 que se selecciona entre hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, perhaloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, $(R^7)(R^8)N$ -, $R^{7a}C(=O)N(R^7)$ -, $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)$ -, $R^{7a}OC(=O)NR^9$ -, $R^{7a}SO_2N(R^8)$ -, R^7A^1 - o $R^{7a}C(=O)$ -, pueden prepararse a partir de compuestos representados por la fórmula general (a) como por la vía proporcionada en el Esquema 6 de la siguiente manera –



en la que,



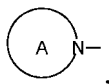
en la que, 'A' es un sistema de anillos heterocíclico monocíclico/bicíclico u opcionalmente unido saturado/insaturado opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros, que contiene de uno a tres heteroátomos/grupos tales como S, N, O, C(=O), C(=S); en la que, el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente anillado adicionalmente con sistemas de anillos cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo.

ESQUEMA 6

Los compuestos de fórmula (a) y (f) se prepararon mediante la adopción del procedimiento descrito en la bibliografía tal como *Bioorganic chemistry*, 22, 387-394 (1994). El compuesto de fórmula (a) en la que el símbolo R^2 se selecciona entre hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinoil opcionalmente sustituido, perhaloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, ciano o nitro, se protege usando acetal de *N,N*-dimetilformamida para proporcionar un compuesto de fórmula (b). La protección puede realizarse usando un procedimiento proporcionado en la bibliografía tal como el documento EP 1790640. Los inventores han realizado la protección usando dimetil acetal de *N,N*-dimetilformamida en presencia de DMF.

El compuesto de fórmula (b) se hizo reaccionar con disulfuro de carbono y dibromoetano en presencia de una base tal como carbonato de potasio, *tert* butóxido de potasio o similares en un disolvente tal como acetona o similar, para formar un anillo de ditietano como se representa por la fórmula (c).

- 5 El compuesto de fórmula (c) se hizo reaccionar adicionalmente con R¹-H, en la que R¹ es un heterociclo 'A' con un punto de unión en el átomo de nitrógeno; a saber



- 10 en la que A es un sistema de anillos heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos/grupos tales como S, N, O, C(=O) o C(=S); en la que, el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente anillado adicionalmente con los sistemas de anillos cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; para proporcionar el compuesto de fórmula (d).

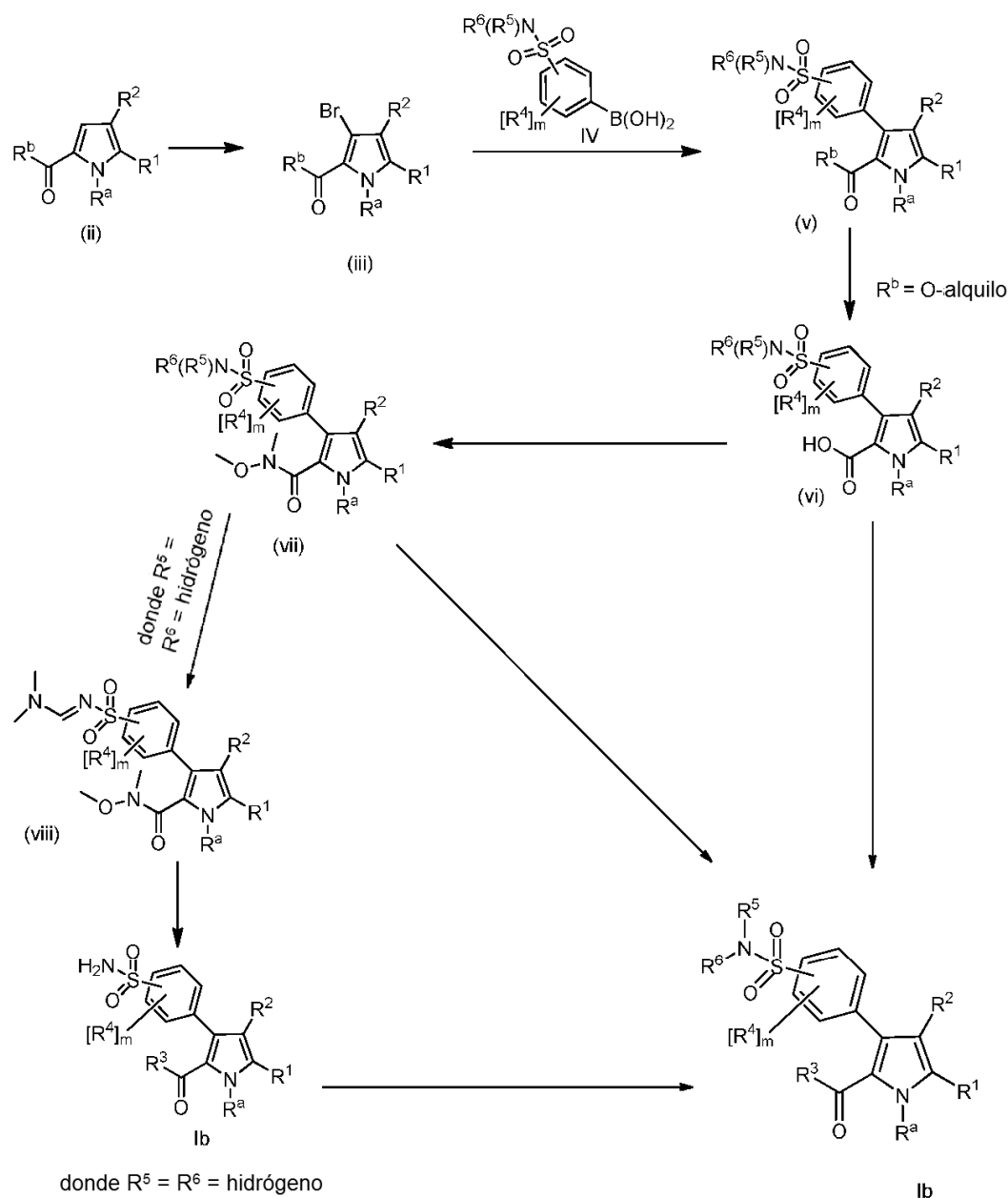
- 15 El compuesto de fórmula (d) se cicló adicionalmente para obtener el compuesto de fórmula (e). Los inventores han realizado la ciclación mediante la reacción del compuesto (d) con yodoacetato de etilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio o similar.

- 20 La hidrólisis de compuestos de fórmula (e) proporcionó un compuesto de fórmula VI con R¹ seleccionado como heterociclo unido a través de un átomo de nitrógeno, R², R⁴ y m son como se han definido anteriormente en la fórmula genérica Ia o I, y Alq es un grupo alquilo. La hidrólisis puede realizarse mediante un procedimiento convencional utilizado generalmente en la química orgánica de síntesis o bien conocido en la técnica con reactivos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio en disolventes tales como alcohol o THF o similares. Preferentemente, la hidrólisis se realiza usando solución acuosa de hidróxido de sodio y etanol. El
25 compuesto de fórmula VI, obtenido de este modo, se convirtió adicionalmente en un compuesto de fórmula Ia, en la que R¹ es un heterociclo conectado a través de átomo de nitrógeno, usando el proceso descrito anteriormente.

- 30 En el compuesto de fórmula Ia, en la que R² es nitro, el grupo nitro de dicho compuesto puede convertirse adicionalmente en (R⁷)(R⁸)N-, R^{7a}C(=O)N(R⁷)-, (R⁷)(R⁸)NC(=A¹)N(R⁹)-, R^{7a}OC(=O)NR⁹-, R^{7a}SO₂N(R⁸)- usando los métodos de transformación de grupos funcionales conocidos.

- 35 El compuesto de fórmula (f), en el que el nitrógeno de la función sulfonamido tiene sustituyentes no hidrogenados sobre el mismo, puede convertirse de forma análoga en el compuesto de fórmula VI siguiendo la química descrita para la conversión del compuesto de fórmula (a) en el compuesto de fórmula VI, sin embargo dicha conversión no requiere protección de la función sulfonamido como se muestra en el Esquema 6.

- 40 De acuerdo con otra característica de la presente divulgación, los compuestos de fórmula general Ib en la que todos los símbolos son como se han definido anteriormente, se prepararon mediante el método que se describe a continuación en el Esquema 7.



ESQUEMA 7

El compuesto de fórmula Ib puede prepararse partiendo del compuesto representado por la fórmula general (II) en la que R^1 , R^2 y R^a son los mismos que se han definido en la fórmula general I o Ib y R^b es alquilo o -O-alquilo; que a su vez pueden prepararse mediante adoptando los procedimientos descritos en la bibliografía tales como *Tetrahedron Letters* 2005, 46, 4539-4542, el documento WO2005105789, *Tetrahedron Letters* 2010, 51, 1693-1695; *J. Org. Chem.* 2009, 74(2), 903-905; *Organic Letters* 2007, 9(25), 5191-5194; *Tetrahedron* 2006, 62, 8243-8255 o métodos bien conocidos en la técnica. Los grupos incluidos en R^2 pueden introducirse o transformarse en un grupo adecuado de elección en cualquiera de las etapas sucesivas del Esquema 7, mediante métodos de transformación de grupos funcionales generales conocidos para un experto en la materia pertinente.

El compuesto de fórmula (ii), cuando $\text{R}^b = \text{O-alkilo o alquilo}$ y los otros símbolos son los mismos que se han definido en la fórmula general Ib o I, tras la bromación puede proporcionar un compuesto de fórmula (iii). La

bromación puede realizarse en una condición de acuerdo con un procedimiento generalmente conocido en la bibliografía usando agentes de bromación tales como bromo, N-bromosuccinimida, tribromuro de fósforo o similares (*Synlett* 2002, 7, 1152-1154).

5 El compuesto de fórmula (iii) en la que todos los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente en la fórmula general Ib o I se somete a acoplamiento de Suzuki con el compuesto de fórmula IV, en la que R^4 , R^5 , R^6 y m son los mismos que se han definido en la fórmula general Ib o I, para obtener el compuesto de fórmula (v). El compuesto de fórmula (v), en la que R_b es alquilo, no es más que un compuesto de fórmula Ib en la que R^3 se selecciona como un grupo alquilo. El acoplamiento de Suzuki puede realizarse en condiciones de acoplamiento
10 adecuadas con ácidos borónicos y ésteres borónicos bien conocidos en la técnica. Preferentemente, la reacción de acoplamiento se realiza en una mezcla de agua, etanol, metanol y tolueno, en presencia de una base tal como fosfato de potasio, carbonato de potasio o similares y un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) a una temperatura de aproximadamente 50 °C o superior. El ácido borónico utilizado en esta reacción puede prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante la hidrólisis del boronato correspondiente. Los boronatos generalmente están disponibles en el mercado. Además, dichos boronatos también pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de yodo o bromo apropiado con un compuesto de alquil litio tal como butil litio y después mediante la reacción con un éster de borato o mediante métodos bien conocidos en la técnica (documento WO200530715; documento EP1012142; Artículo de revisión por N. Miyaura y A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2547).

20 La hidrólisis del éster del compuesto de fórmula (V), en la que $R^b = O$ -alquilo, proporcionó el compuesto de fórmula (vi) en la que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y m son los mismos que se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (iii) y (iv). La hidrólisis del éster puede realizarse usando procedimientos convencionales que se usan generalmente en la química orgánica de síntesis o son bien conocidos en la técnica con reactivos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio o similares en disolventes tales como alcohol, THF o similares. Preferentemente, se usan solución acuosa de hidróxido de sodio y etanol para esta reacción.

30 El compuesto de fórmula (VI) en la que todos los símbolos son los mismos se han definido anteriormente, se convierte en su correspondiente amida de fórmula (VII) de acuerdo con las condiciones conocidas por convertir ácidos carboxílicos en amidas. La reacción puede realizarse preferentemente con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y trietilamina en DMF usando reactivos tales como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hidrato de benzotriazol (HOBT) o similares.

35 En el caso del compuesto de fórmula (VII) en la que $R^4 = R^5 =$ hidrógeno, el grupo sulfonamido debería protegerse antes de continuar adelante con otras etapas de reacción posteriores para preparar el compuesto de fórmula Ib. La protección del grupo sulfonamido puede realizarse en una condición conocida para un experto en la materia o mediante el uso de los contenidos proporcionados en *Organic Preparations and Procedures International* 2002, 37(5), 545-549. Los inventores han realizado la protección usando dimetil acetal de N,N-dimetilformamida en presencia de DMF para obtener el compuesto de fórmula (viii).

40 El compuesto de fórmula (VIII) o un compuesto de fórmula (VII), que no necesitaban la protección del grupo sulfonamida se hacen reaccionar con un reactivo de Grignard R^3MgX^1 en el que R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alquienilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que cada uno de dichos cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido está opcionalmente anillado u
45 opcionalmente unido y X^1 es un halógeno, para obtener un compuesto de fórmula Ib. La reacción puede realizarse en una condición adecuada conocida para un experto en la materia o mediante el uso de los contenidos proporcionados en *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 3377.

50 El compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar como alternativa con $(R^7)(R^8)NH$, $(R^7)N(OR^8)H$ o R^7A^1H , en las que R^7 y R^8 son como se han definido en la definición de R^3 en la fórmula general Ib o I, para obtener el compuesto de fórmula Ib, en la que R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente en la fórmula general I o Ib y R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en $(R^7)(R^8)N-$, $(R^7)N(OR^8)-$ y R^7A^1- , en las que R^7 y R^8 son como se han definido en la definición de R^3 en la fórmula general Ib o I. La reacción puede realizarse de acuerdo con las condiciones conocidas
55 en la conversión de ácidos carboxílicos en amidas y ésteres, como es sabido por un experto en la materia. La reacción puede realizarse en presencia de disolventes adecuados, por ejemplo, DMF, THF, un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo y diclorometano, un hidrocarburo aromático tal como xileno, benceno, tolueno o mezclas de los mismos o similares, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o similares a una temperatura entre 0-50 °C usando reactivos tales como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y reactivos auxiliares, tales como 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBT) o similares.

60 El compuesto de fórmula Ib en la que R^5 y/o R^6 son hidrógeno, puede convertirse en el compuesto de fórmula Ib en el que R^5 y/o R^6 son como se han definido en la fórmula general Ib excepto por el hidrógeno, mediante la reacción con haluros de alquilo, haluros de alquienilo, haluros de alquinilo, haluros o anhídrido de alcanilo, haluros de arilo o ácidos borónicos en presencia correspondiente de una base o mediante el uso de condiciones adecuadas

proporcionadas en la bibliografía técnica.

El compuesto de fórmula Ic también puede prepararse mediante el uso de un material de partida adecuado adoptando la química proporcionada para los compuestos de fórmula Ia y Ib anteriormente en el presente documento.

La expresión "temperatura ambiente" se refiere a cualquier temperatura que oscila entre aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C, a menos que se mencione específicamente lo contrario en la memoria descriptiva. Los intermedios y los compuestos de la presente invención pueden obtenerse en forma pura de una manera conocida en sí, por ejemplo, mediante la separación por destilación del disolvente al vacío y la recristalización del resto obtenido en un disolvente adecuado, tal como pentano, éter dietílico, éter isopropílico, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetona o sus combinaciones, o sometándolo a uno de los métodos de purificación, tales como la cromatografía en columna (por ejemplo, cromatografía ultrarrápida) sobre un material de soporte adecuado tal como alúmina o gel de sílice usando un eluyente tal como diclorometano, acetato de etilo, hexano, metanol, acetona y sus combinaciones. También se usa un método de CL-EM preparativa para la purificación de moléculas descritas en el presente documento.

Las sales del compuesto de fórmula I pueden obtenerse disolviendo el compuesto en un disolvente adecuado, por ejemplo en un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metilo o cloroformo o un alcohol alifático de bajo peso molecular, por ejemplo, etanol o isopropanol, que después se trata con el ácido o base deseado como se describe en Berge SM *et al.* "Pharmaceutical Salts, a review article in *Journal of Pharmaceutical sciences*", volumen 66, página 1-19 (1977) y en el *handbook of pharmaceutical salts properties, selection, and use* de P.H. Einrich Stahland Camille G. wermuth, Wiley-VCH (2002). Las listas de sales adecuadas también pueden encontrarse en *Remington Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, pág. 1445 y el *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977). Por ejemplo, pueden ser una sal de un metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio) o amonio de sal.

El compuesto de la invención o una composición del mismo pueden administrarse potencialmente como una sal de adición de ácido, de adición o neutralizada con base, aceptable farmacéuticamente, formada mediante la reacción con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiocianico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico y ácido fumárico o mediante la reacción con una base inorgánica, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio. La conversión en una sal se realiza mediante el tratamiento del compuesto base con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado. Normalmente, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico inerte tal como éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol, metanol y similares y el ácido se añade en un disolvente similar. La mezcla se mantiene a una temperatura adecuada (por ejemplo, entre 0 °C y 50 °C). La sal resultante precipita espontáneamente o puede sacarse de la solución con un disolvente menos polar.

Los estereoisómeros de los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden prepararse mediante la síntesis estereoespecífica o la resolución del compuesto aquiral con una amina, un ácido o un agente formador de complejos ópticamente activos y separando la sal diastereomérica/complejo mediante cristalización fraccionada o mediante cromatografía en columna.

El término "profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto, derivado que, cuando se administra a animales de sangre caliente, por ejemplo seres humanos, se convierte en el compuesto (fármaco). La escisión hidrolítica enzimática y/o química de los compuestos de la presente invención se produce de manera que la forma de fármaco probada (fármaco de ácido carboxílico parental) se libera, y el resto o restos separados permanecen atóxicos o se metabolizan de manera que se producen productos metabólicos atóxicos. Por ejemplo, un grupo de ácido carboxílico puede esterificarse, por ejemplo, con un grupo metilo o un grupo etilo para producir un éster. Cuando un éster se administra a un sujeto, el éster se escinde, enzimática o no enzimáticamente, reductoramente, oxidativamente o hidrolíticamente, para revelar el grupo aniónico. Un grupo aniónico puede esterificarse con restos (por ejemplo, aciloximetil ésteres) que se escinden para revelar un compuesto intermedio que posteriormente se descompone para producir el compuesto activo.

Los profármacos pueden prepararse in situ durante el aislamiento y la purificación de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado con un agente de derivación adecuado. Por ejemplo, los grupos hidroxilo pueden convertirse en ésteres a través del tratamiento con un ácido carboxílico en presencia de un catalizador. Los ejemplos de restos de profármaco de alcohol escindible incluyen restos de éster de alquilo inferior, ramificados o no ramificados, no sustituido o sustituidos, por ejemplo, ésteres de etilo, ésteres de alqueno inferior, di-ésteres de alquilamino inferior alquilo inferior, por ejemplo, éster de dimetilaminoetilo, ésteres de acilamino alquilo inferior, ésteres de aciloxi alquilo inferior (por ejemplo, éster de pivaloiloximetilo), ésteres de arilo, por ejemplo, éster de fenilo, ésteres de aril-alquilo inferior, por ejemplo, éster de bencilo, opcionalmente sustituido, por ejemplo, con metilo, halo o sustituyentes metoxi arilo y ésteres de aril-alquilo inferior, amidas, amidas de alquilo inferior, amidas de di-alquilo inferior e hidroxilo amidas.

La modulación de los receptores colinérgicos nicotínicos, en particular $\alpha 7$ pueden proporcionar eficacia en una gama de estados cognitivos, desde la pre-atención a la atención y, posteriormente, la memoria de trabajo, de referencia y de reconocimiento. En consecuencia, la presente invención puede encontrar aplicación en el tratamiento y la profilaxis de multitud de patologías incluyendo, ya sea una o combinaciones de: esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, déficits cognitivos en la esquizofrenia, trastorno psicótico breve, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico compartido, trastorno de la personalidad paranoide, trastorno esquizoide de la personalidad, trastorno esquizotípico de la personalidad, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, depresión, depresión maníaca, trastorno depresivo mayor, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada, síndrome de Tourette, trastorno ciclotímico, trastorno distímico, agorafobia, trastorno de pánico (con o sin agorafobia), fobias (incluyendo la fobia social) y trastornos bipolares (Thomsen MS *et al.*, *Curr. Pharm. Des.*, 2010, 16, 323-343; Peng ZZ *et al.*, *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2008, 25, 154-158; Young JW *et al.*, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2007, 17, 145-155; Martin LF *et al.*, *Am. J. Med. Genet., B Neuropsychiatr. Genet.*, 2007, 144B, 611-614; Martin LF *et al.*, *Psychopharmacology* (Berl), 2004, 174, 54-64; Feher A *et al.*, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2009, 28, 56-62.; Wilens TE *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 2007, 74, 1212-1223; Verbois SL *et al.*, *Neuropharmacology*, 2003, 44, 224-233; Sanberg PR *et al.*, *Pharmacol. Ther.*, 1997, 74, 21-25). El sistema colinérgico, en particular a través de nAChR $\alpha 7$ parece tener implicaciones en la psicosis inducida por traumatismo craneoencefálico. El tratamiento crónico con nicotina ha demostrado atenuar la misma. Por tanto, la presente invención también puede encontrar aplicación en el tratamiento de déficits en el nAChR $\alpha 7$ colinérgico que siguen al traumatismo craneoencefálico (Bennouna M *et al.*, *Encephale*, 2007, 33, 616-620; Verbois SL *et al.*, *Neuropharmacology*, 2003, 44, 224-233).

La modulación de los receptores de ACh nicotínicos, en particular el subtipo $\alpha 7$ también podría ayudar a complementar la expresión de receptores colinérgicos regulados negativamente y la transmisión como en la demencia o las demencias, y también retardar la progresión de la enfermedad mediante la reducción de la complejación de $\alpha 7$ - $\alpha \beta_{1,42}$ y la internalización en la EA y el síndrome de Down (Nordberg A *et al.*, *Neurotox. Res.*, 2000, 2, 157-165; Haydar SN *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, 17, 5247-5258; Deutsch SI *et al.*, *Clin. Neuropharmacol.*, 2003, 26, 277-283). Apropiadamente, la presente invención puede encontrar aplicación en el tratamiento y la profilaxis de multitud de patologías incluyendo, ya sea una o combinaciones de: la demencia o demencias debido a la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy, el síndrome de Down, el traumatismo craneal, el ictus, la hipoperfusión, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, las enfermedades priónicas, la parálisis supranuclear progresiva, la radioterapia, los tumores cerebrales, la hidrocefalia de presión normal, el hematoma subdural, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la deficiencia de vitamina, el hipotiroidismo, los fármacos, el alcohol, el plomo, el mercurio, el aluminio, los metales pesados, la sífilis, la enfermedad de Lyme, la encefalitis viral, la infección fúngica y la criptococosis (Zhao X *et al.*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2001, 939, 179-186; Perry E *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 393, 215-222; Harrington CR *et al.*, *Dementia*, 1994, 5, 215-228; Wang J *et al.*, *J. Neurosci. Res.*, 2010, 88, 807-815; Duris K *et al.*, *Stroke* 2011, 42(12), 3530-6). Por tanto, la presente invención también puede encontrar aplicación en la profilaxis y las medidas preventivas inmediatamente después de la identificación de la etapa temprana de la enfermedad neurodegenerativa como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

La modulación de los receptores de ACh nicotínicos en particular $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$ y $\alpha 7$ pueden tener implicaciones en el desarrollo de terapias para la adicción a la nicotina y al cannabis y la prevención de recaídas. En consecuencia, la presente invención puede encontrar aplicación en la profilaxis o la terapia de la adicción a la nicotina, la adicción al cannabis y la prevención de la recaída la adicción a la nicotina y al cannabis. Además, la presente invención también puede proporcionar una alternativa terapéutica para los pacientes con adicción que no responden, los pacientes que tienen efectos secundarios intolerables a la terapia para la adicción o los que requieren terapias de mantenimiento a largo plazo. (Kuzmin A *et al.*, *Psychopharmacology* (Berl), 2009, 203, 99-108; Weiss RB *et al.*, *PLoS Genet*, 2008, 4, e1000125; Solinas M *et al.*, *J. Neurosci.*, 2007, 27, 5615-5620; Ebbert JO *et al.*, *Patient. Prefer. Adherence*, 2010, 4, 355-362).

La presente invención también pueden encontrar aplicación en el tratamiento y la profilaxis de multitud de afecciones dolorosas incluyendo, ya sea una o combinaciones de, dolor que surge de: el sistema nervioso periférico (SNP), la neuralgia post-diabética (NPD), la neuralgia post-herpética (NPH), la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, la lumbalgia, la fibromialgia, el dolor post-operatorio, el dolor agudo, el dolor crónico, la mononeuropatía, la esclerosis lateral primaria, la parálisis pseudobulbar, la parálisis muscular progresiva, la parálisis bulbar progresiva, el síndrome postpolio, la polineuropatía inducida por diabetes, la polineuropatía desmielinizante aguda (síndrome de Guillain-Barré), la atrofia muscular espinal aguda (enfermedad de Werdnig-Hoffman) y la neurodegeneración secundaria (Donnelly-Roberts DL *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1998, 285, 777-786; Rowley TJ *et al.*, *Br. J. Anaesth.*, 2010, 105, 201-207.; Bruchfeld A *et al.*, *J. Intern. Med.*, 2010, 268, 94-101).

La presente invención puede encontrar aplicación en el tratamiento y la profilaxis de una plétora de estados relacionados con la inflamación y el dolor que implican el TNF- α y proporcionando de este modo el alivio sintomático en una cualquiera o una combinación de la artritis reumatoide, las enfermedades de resorción ósea, la aterosclerosis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Crohn, la inflamación, el dolor por cáncer, la degeneración muscular, la osteoartritis, la osteoporosis, la colitis ulcerosa, la rinitis, la pancreatitis, la espondilitis, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la inflamación de las articulaciones, la anafilaxia, la isquemia por

reperfusión, la esclerosis múltiple, la malaria cerebral, el choque séptico, el rechazo de tejidos de injerto, el traumatismo craneal, el síndrome de choque tóxico, la infección por virus del herpes (VHS-1 y VHS-2), la infección por herpes zoster, la sepsis, la fiebre, las mialgias, el asma, la uveítis, la dermatitis por contacto, las enfermedades relacionadas con la obesidad y la endotoxemia (Giebelen IA T *et al.*, *Shock*, 2007, 27, 443-447; Pena G *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 2010, 40, 2580-2589).

Por tanto, la presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica, que contiene los compuestos de fórmula general (I) como se han definido anteriormente, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con los vehículos, diluyentes y similares farmacéuticamente aceptables habituales.

El vehículo (o excipiente) farmacéuticamente aceptable es preferentemente uno que se inserte químicamente en el compuesto de la invención y uno que no tenga efectos secundarios perjudiciales o toxicidad en las condiciones de uso. Dichos vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen preferentemente solución salina (por ejemplo, solución salina al 0,9 %), Cremophor EL (que es un derivado de aceite de ricino y óxido de etileno disponible de Sigma Chemical Co., San Luis, MO) (por ejemplo, Cremophor EL al 5 %/etanol al 5 %/solución salina al 90 %, Cremophor EL al 10 %/solución salina al 90 % o Cremophor Eel al 50 %/etanol al 50 %), propilenglicol (por ejemplo, propilenglicol al 40 %/etanol al 10 %/agua al 50 %), polietilenglicol (por ejemplo, PEG 400 al 40 %/solución salina al 60 %) y alcohol (por ejemplo, etanol al 40 %/agua al 60 %). Un vehículo farmacéutico preferido es polietilenglicol, tal como PEG 400 y en particular una composición que comprende PEG 400 al 40 % y agua al 60 % o solución salina. La elección del vehículo se determinará en parte por el compuesto particular elegido, así como por el método particular utilizado para administrar la composición. En consecuencia, existe una amplia diversidad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención.

Las siguientes formulaciones para la administración oral, aerosol, parenteral, subcutánea, intravenosa, intrarterial, intramuscular, intraperitoneal, rectal y vaginal son meramente de ejemplo y no son limitantes de ninguna manera.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, por vía intrarterial, por vía subcutánea, por vía intradérmica, por vía intratecal o por vía intramuscular. De este modo, la invención proporciona composiciones para la administración parenteral que comprenden una solución del compuesto de la invención disuelto o suspendido en un vehículo aceptable adecuado para la administración parenteral, incluyendo soluciones de inyección isotónicas estériles acuosas y no acuosas.

En general, los requisitos para vehículos farmacéuticos eficaces para composiciones parenterales son bien conocidos por los expertos habituales en la técnica. Véase *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker y Chalmers, eds., páginas 238-250 (1982) y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4ª ed., Páginas 622-630 (1986). Dichas composiciones incluyen soluciones que contienen antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. El compuesto puede administrarse en un diluyente fisiológicamente aceptable en un vehículo farmacéutico, tal como un líquido estéril o mezcla de líquidos, incluyendo agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol, tal como etanol, isopropanol (por ejemplo, en aplicaciones tópicas) o hexadecilalcohol, glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, dimetilsulfóxido, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster o glicérido de ácido graso o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los aceites útiles en formulaciones parenterales incluyen aceites de petróleo, animales, vegetales y sintéticos. Los ejemplos específicos de aceites útiles en dichas formulaciones incluyen aceite de cacahuete, soja, sésamo, semilla de algodón, maíz, oliva, vaselina y mineral. Los ácidos grasos adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico. El oleato de etilo y el miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados.

Los jabones adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen sales grasas de metal alcalino, amonio y trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio y haluros de alquil piridinio, (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos y sulfosuccinatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos, (c) detergentes no iónicos tales como, por ejemplo, óxidos grasos de amina, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de polipropileno polioxi-etileno, (d) detergentes anfóteros tales como, por ejemplo, alquil-(3-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquil-imidazolina, y e) mezclas de los mismos.

Las formulaciones parenterales contendrán normalmente de aproximadamente el 0,5 % o menos a aproximadamente el 25 % o más en peso de un compuesto de la invención en solución. Pueden usarse conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas

composiciones pueden contener uno o más tensioactivos no iónicos que tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (EHL) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dichas formulaciones normalmente variará de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos de sorbitán polietilenado, tales como monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol. Las formulaciones parenterales pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitarias o de múltiples dosis, tales como ampollas y viales y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Las formulaciones tópicas, incluyendo las que son útiles para la liberación transdérmica de fármacos, son bien conocidas para los expertos en la materia y son adecuadas en el contexto de la presente invención para su aplicación a la piel.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz de un compuesto de la invención disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina o zumo de naranja; (b) cápsulas, sobres, comprimidos, grageas y trociscos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del compuesto de la invención, en forma de sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y los alcoholes de polietileno, ya sea con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, un agente de suspensión o un agente emulsionante. Las formas de cápsula pueden ser del tipo de cubierta de gelatina dura o blanda habitual que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Las formas de comprimidos pueden incluir uno o más entre lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico, celulosa microcristalina, goma arábiga, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes disgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de grageas pueden comprender el ingrediente de compuesto en un saborizante, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, así como pastillas que comprenden un compuesto de la invención en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga, emulsiones, geles y similares que contienen, además del compuesto de la invención, excipientes tales como los conocidos en la técnica.

Un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con otros componentes adecuados, puede hacerse en formulaciones en aerosol para administrarse por vía inhalatoria. Un compuesto o epímero de la invención se suministra preferentemente en forma finamente dividida junto con un tensioactivo y un propulsor. Los porcentajes típicos de los compuestos de la invención pueden ser de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 20 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % en peso. El tensioactivo debe, por supuesto, ser atóxico y preferentemente soluble en el propulsor. Son representativos de dichos agentes tensioactivos los ésteres o ésteres parciales de ácidos grasos que contienen de 6 a 22 átomos de carbono, tales como los ácidos caproico, octanoico, láurico, palmítico, esteárico, linoleico, linoléico, olestérico y oleico con un alcohol polihídrico alifático o su anhídrido cíclico. Pueden emplearse ésteres mixtos, tales como glicéridos mixtos o naturales. El tensioactivo puede constituir de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de la composición, preferentemente de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 5 %. El resto de la composición habitualmente es propulsor. También puede incluirse un vehículo según se desee, por ejemplo, lecitina, para la liberación intranasal. Estas formulaciones en aerosol pueden colocarse en propulsores presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. También pueden formularse como productos farmacéuticos para preparaciones no presurizadas, tales como en un nebulizador o un atomizador. Dichas formulaciones de aerosol pueden usarse para pulverizar la mucosa.

Adicionalmente, el compuesto de la invención puede hacerse en supositorios mediante la mezcla con una diversidad de bases, tales como bases emulsionantes o bases hidrosolubles. Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o fórmulas de pulverización que contienen, además del ingrediente compuesto, vehículos del tipo que son conocidos en la técnica como apropiados.

La concentración del compuesto en las formulaciones farmacéuticas puede variar, por ejemplo, desde menos de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 %, hasta tanto como el 20 % al 50 % o más en peso y puede seleccionarse fundamentalmente mediante volúmenes y viscosidades de fluidos, de acuerdo con el modo de administración particular seleccionado.

Por ejemplo, una composición farmacéutica típica para infusión intravenosa podría constituirse para contener 250 ml de solución de Ringer estéril y 100 mg de al menos un compuesto de la invención. Los procedimientos actuales para preparar compuestos de la invención administrables por vía parenteral serán conocidos o evidentes para los expertos en la materia y se describen en más detalle en, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Science* (17ª ed.,

Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985).

Se apreciará por un experto ordinario en la materia que, además de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, el compuesto de la invención puede formularse como complejos de inclusión, tales como complejos de inclusión de ciclodextrina o liposomas. Los liposomas pueden servir para dirigir un compuesto de la invención a un tejido particular, tal como el tejido linfoide o las células hepáticas cancerosas. Los liposomas también pueden usarse para aumentar la semivida de un compuesto de la invención. Hay disponibles muchos métodos para preparar liposomas, como se describe en, por ejemplo, Szoka *et al.*, *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, 9, 467 (1980) y las Patentes de los EE.UU. 4.235.871, 4.501.728, 4.837.028 y 5.019.369.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas son útiles, en una realización, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos o afecciones tales como la enfermedad de Alzheimer (AD), el deterioro cognitivo leve (DCL), la demencia senil, la demencia vascular, la demencia de la enfermedad de Parkinson, el trastorno de déficit de atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la demencia asociada a cuerpos de Lewy, el complejo de demencia del SIDA (CDS), la enfermedad de Pick, la demencia asociada al síndrome de Down, la enfermedad de Huntington, los déficits cognitivos asociados al traumatismo craneoencefálico (TCE), el deterioro cognitivo asociado al ictus, la neuroprotección posterior al ictus, los déficits de estimulación cognitiva y sensitivomotora asociados a la esquizofrenia, los déficits cognitivos asociados al trastorno bipolar, los deterioros cognitivos asociados a la depresión, el dolor agudo, el dolor postquirúrgico o postoperatorio, el dolor crónico, la inflamación, el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, dejar de fumar, la necesidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociada a la cicatrización de heridas, la necesidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociada a la vascularización de injertos de piel y la falta de circulación, la artritis, la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la reservoritis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca, la periodontitis, la sarcoidosis, la pancreatitis, el rechazo al trasplante de órganos, la enfermedad inmunitaria aguda asociada al trasplante de órganos, la enfermedad inmunitaria crónica asociada al trasplante de órganos, el choque séptico, el síndrome del choque tóxico, el síndrome de la sepsis, la depresión y la espondilitis reumatoide.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos o afecciones, clasificados o diagnosticados como trastornos neurocognitivos mayores o menores o trastornos que surgen debido a la neurodegeneración.

También se describe en el presente documento un método de administración de un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente en el presente documento en combinación con, o como complemento de, medicamentos utilizados en el tratamiento de los trastornos de déficit de atención con hiperactividad, la esquizofrenia y otros trastornos cognitivos tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia de Parkinson, la demencia vascular o la demencia asociada a cuerpos de Lewy o al traumatismo craneoencefálico.

También se describe en el presente documento un método de administración de un compuesto de fórmula I, como se ha definido anteriormente en el presente documento en combinación con, o como un complemento de, inhibidores de la acetilcolinesterasa, fármacos o productos biológicos modificadores de la enfermedad para trastornos de neurodegenerativos, fármacos dopaminérgicos, antidepressivos o un antipsicótico típico o atípico.

En consecuencia, el compuesto de fórmula I es útil para prevenir o tratar un trastorno mediado por receptores de acetilcolina nicotínicos. Dichos compuestos pueden administrarse a un sujeto que tiene un trastorno de este tipo o es susceptible a dichos trastornos en una cantidad terapéuticamente eficaz. Los compuestos son útiles en particular para un método de tratamiento de un mamífero que tiene una afección en la que la modulación de la actividad del receptor de acetilcolina nicotínico tiene un beneficio terapéutico, en el que el método se realiza mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I a un sujeto que tiene, o es susceptible de tener, un trastorno de este tipo.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que contiene los compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con los vehículos, diluyentes y similares habituales de uso farmacéutico y para su uso en cualquiera de los métodos que se describen en el presente documento.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en una dosis suficiente para tratar la enfermedad, afección o trastorno. Dichas dosis son conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, el *Physicians' Desk Reference* (2004)). Los compuestos pueden administrarse usando técnicas tales como las que se describen en, por ejemplo, Wasserman *et al.*, *Cancer*, 36, págs. 1258-1268 (1975) y *Physicians' Desk Reference*, 58ª ed., Thomson PDR (2004).

Las dosis y las pautas de dosificación adecuadas pueden determinarse mediante técnicas de búsqueda de intervalo terapéutico convencionales conocidas por los expertos habituales en la materia. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto de la presente invención. Posteriormente, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. El presente método puede implicar la administración de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 50 mg de al menos un compuesto de la invención por kg de peso corporal del individuo.

Para un paciente de 70 kg, se usarían más habitualmente dosis de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 200 mg del compuesto de la invención, dependiendo de la respuesta fisiológica de un paciente.

5 A modo de ejemplo y sin pretender limitar la invención, la dosis del agente o agentes farmacéuticamente activos que se describen en el presente documento para los métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección como se ha descrito anteriormente puede ser de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, por ejemplo, aproximadamente 0,001 mg, 0,002 mg, 0,005 mg, 0,010 mg, 0,015 mg, 0,020 mg, 0,025 mg, 0,050 mg, 0,075 mg, 0,1 mg, 0,15 mg, 0,2 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg o 1 mg/kg de peso corporal por día. La dosis del agente o agentes farmacéuticamente activos que se describen en el presente
10 documento para los métodos descritos puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal del sujeto que se trata por día, por ejemplo, aproximadamente 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 0,020 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg o 1000 mg/kg de peso corporal por día.

15 De acuerdo con las realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para tratar, prevenir, mejorar y/o inhibir una afección modulada por el receptor de acetilcolina nicotínico que comprenden administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

Los términos "tratar", "prevenir", "mejorar" o "inhibir", así como las palabras derivadas de los mismos, como se usan en el presente documento, no implican necesariamente el tratamiento, la prevención, la mejora o la inhibición al 20 100 % o completos. Más bien, existen diversos grados de tratamiento, prevención, mejora e inhibición de los cuales un experto habitual en la materia reconoce que tienen un beneficio potencial o efecto terapéutico. A este respecto, los métodos de la invención pueden proporcionar cualquier cantidad de cualquier nivel de tratamiento, prevención, mejora o inhibición de la enfermedad en un mamífero. Por ejemplo, un trastorno, incluyendo los síntomas o afecciones del mismo, puede reducirse, por ejemplo, en un 100 %, un 90 %, un 80 %, un 70 %, un 60 %, un 50 %, 25 un 40 %, un 30 %, un 20 % o un 10 %. Además, el tratamiento, prevención, mejora o inhibición proporcionados por el método de la invención puede incluir el tratamiento, prevención, mejora o inhibición de una o más afecciones o síntomas de la enfermedad, por ejemplo, el cáncer. Además, para los fines del presente documento, "tratamiento", "prevención", "mejora" o "inhibición" pueden abarcar el retraso de la aparición del trastorno o de un síntoma o afección del mismo. De acuerdo con la invención, el término sujeto incluye un "animal" que a su vez incluye un 30 mamífero tal como, sin limitación, el orden Rodentia, tales como los ratones y el orden Lagomorpha, tal como los conejos. Se prefiere que los mamíferos sean del orden Carnivora, que incluye los Felinos (gatos) y los Caninos (perros). Se prefiere más que los mamíferos sean del orden Artiodactyla, que incluye los Bovinos (vacas) y los Porcinos (cerdos), o del orden Perssodactyla, que incluye los Equinos (caballos). Se prefiere más que los mamíferos sean del orden de los Primates, Ceboïdes o Simoides (monos) o del orden Antropoides (seres humanos y simios). 35 Un mamífero especialmente preferido es el ser humano.

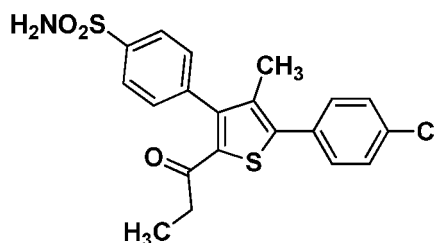
A continuación se presentan las abreviaturas y el significado de las mismas en la memoria descriptiva:

40 ACh: Acetilcolina.
EA: Enfermedad de Alzheimer.
CDS: Complejo de demencia del SIDA.
TDAH: Trastorno de déficit de atención con hiperactividad.
SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda.
45 DCC: 1,3-Diciclohexilcarbodiimida.
DCE: Dicloroetano.
DCM: Diclorometano.
DIPEA: Diisopropiletilamina.
DLB: Demencia con cuerpos de Lewy.
50 DMF: N,N-dimetilformamida.
EDCI: Dlorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.
FLIPR: Lector de placas de formación de imágenes fluorimétrico.
HATU: Hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.
HBSS: Solución salina equilibrada de Hank.
55 HEPES: Ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico.
HMGB: Caja de grupo de alta movilidad.
HOAT: 1-Hidroxí-7-azabenzotriazol.
HOBT: Hidrato de hidroxibenzotriazol.
HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento.
60 IL: Interleucinas.
TLD: Núcleo tegmentario laterodorsal.
LGIC: Canales iónicos activados por ligando.
DCL: Deterioro cognitivo leve.
NBS: N-Bromosuccinimida.
65 NCS: N-Clorosuccinimida.
NIS: N-Yodosuccinamida.

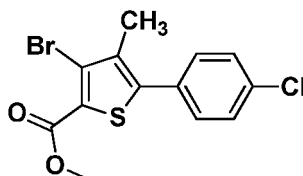
NNR: Receptores de ACh nicotínicos neuronales.
 MAP: Modulación alostérica positiva.
 EP: Enfermedad de Parkinson.
 NPD: Neuralgia post-diabética.
 NPH: Neuralgia post-herpética.
 PMBO: p-Metoxi benciloxi.
 SNP: Sistema nervioso periférico.
 TCE: Traumatismo craneoencefálico.
 THF: Tetrahidrofurano.
 CCF: Cromatografía en capa fina.
 TMS: Tetrametilsilano.
 TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.
 ATV: Área tegmentaria ventral.
 nAChR $\alpha 7$: Subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico de acetilcolina.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención y por tanto no debe interpretarse de ninguna manera que limitan el alcance de la presente invención. Todos los espectros de ^1H RMN se determinaron en los disolventes indicados y los desplazamientos químicos se presentan en unidades δ campo abajo del patrón interno de tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento interprotónicas se presentan en hercios (Hz).

Ejemplo 1: Preparación de 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 1)



Etapa 1: 3-bromo-5-(4-clorofenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (1a)



A una solución agitada de 5-(4-clorofenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento presentado en el documento WO 2007092751, 4,0 g, 15,0 $^{\circ}$ mmol) en cloroformo (50 ml) a 25 $^{\circ}$ C se le añadió cloruro de cinc (2,06 g, 15,0 mmol) seguido de la adición de bromo (2,64 g, 0,85 ml, 16,5 $^{\circ}$ mmol) gota a gota en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60-65 $^{\circ}$ C durante 1,5 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió a 0 $^{\circ}$ C y se inactivó con agua (30 ml). La capa orgánica resultante se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso al 10 % (50 ml, 2 veces) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente de la capa orgánica se evaporó a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 3 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (2,2 g, 42,53 %); EM: m/z 345 (M+1), RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,9 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Los compuestos que se proporcionan a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar a los descritos anteriormente para el compuesto '1a' con variaciones apropiadas de reactantes, condiciones de reacción y cantidades de reactivos

2a. 3-Bromo-5-(2-clorofenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo
 EM: m/z 345 (M+1)

4a. 3-Bromo-5-(4-fluorofenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo
 EM: m/z 330 (M+1)

11a. 3-Bromo-5-(4-(*tert*-butil)fenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo
 EM: m/z 368 (M+1)

17a. 3-Bromo- 5-(3,4-diclorofenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo
EM: m/z 381 (M+1)

5 18a. 3-Bromo- 5-(2,4-diclorofenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo
EM: m/z 381 (M+1)

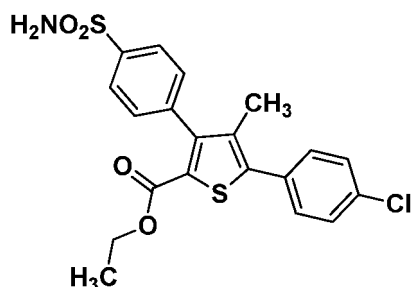
19a. 3-Bromo-5-(2,4-difluorofenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo
EM: m/z 370 (M+23)

10 20a. 3-Bromo-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo
EM: m/z 365 (M+1)

15 21a. 3-Bromo- 5-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo
EM: m/z 377 (M+1)

47a. 3-bromo-5-(3,4-difluorofenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de etilo
EM: m/z 384 (M+23)

20 Etapa 2: 5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (1b)



25 A una solución de 3-bromo-5-(4-clorofenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (compuesto 1a, 2,2 g, 6,3^ommol) en una mezcla de tolueno:etanol (10:30 ml) se le añadieron ácido 4-aminosulfonilbenceno borónico (preparado de acuerdo con el procedimiento proporcionado en el documento EP 1012142, 1,28 g, 6,3^ommol) y carbonato de potasio (1,76 g, 12,7^ommol) a 25 °C en un tubo sellado y se burbujó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. A esto se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,370 g, 0,318^ommol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 95 – aproximadamente 100 °C durante 18 horas con agitación. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 40 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (1,3 g, 48 %).

30 EM: m/z 436 (M+1),
35 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,41 (m, 6H). 4,89 (s a, 2H), 4,17 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,9 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

40 Los compuestos que se proporcionan a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar al que se ha descrito anteriormente para el compuesto '1b' con variaciones apropiadas de reactivos, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

2b. 5-(2-clorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo
EM: m/z 436 (M+1),

45 4b. 5-(4-fluorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo
EM: m/z 420 (M+1)

11b. 5-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo
EM: m/z 458 (M+1)

50 17b. 5-(3,4-diclorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo
EM: m/z 470 (M+1)

18b. 5-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo
EM: m/z 470 (M+1)

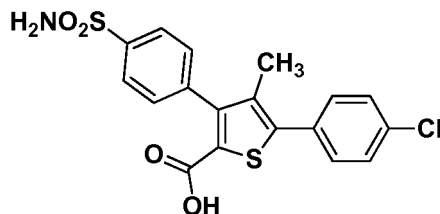
55 19b. 5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo
EM: m/z 438 (M+1)

20b. 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo
EM: m/z 454 (M+1)

5 21b. 5-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxiate
EM: m/z 466 (M+1)

47b. 5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo
EM: m/z 438 (M+1)

10 Etapa 3: ácido 5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico (1c)



15 Se suspendió 5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (compuesto 1b, 1,9 g, 4,36 $^{\circ}$ mmol) en etanol (40 ml) y se trató con solución 1 N de NaOH (0,9 ml) a 25 $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se calentó a 50-55 $^{\circ}$ C con agitación durante 30-40 minutos. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con una mezcla de etilacetato:agua (100:50 ml). A la mezcla diluida resultante se le añadió HCl al 10 % para llevar el pH de la mezcla a entre 5 y 6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente de la capa orgánica se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título. (1,72 g, 97 %).

20 EM: M/z 408 (M+1),

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 12,87 (s a, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (s a, 4H), 7,5 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (s, 2H), 1,95 (s, 3H).

25 Los compuestos que se proporcionan a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto '1c' con variaciones apropiadas de reactivos, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

30 2c. ácido 5-(2-clorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)metiltiofeno-2-carboxílico
EM: m/z 408 (M+1)

35 4c. ácido 5-(4-fluorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico
EM: m/z 392 (M+1)

11c. ácido 5-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico
EM: m/z 430 (M+1)

40 17c. ácido 5-(3,4-diclorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico
EM: m/z 442 (M+1)

18c. ácido 5-(2,4-diclorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico
EM: m/z 442 (M+1)

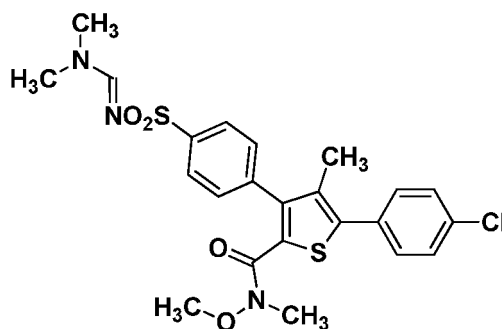
45 19c. ácido 5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico
EM: m/z 410 (M+1)

20c. ácido 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico
EM: m/z 426 (M+1)

50 21c. ácido 5-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico
EM: m/z 438 (M+1)

55 47c. ácido 5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico
EM: m/z 410 (M+1)

Etapa 4: 5-(4-clorofenil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metil)ensulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida (1d)



Se añadió cloruro de oxalilo (2,1 g, 1,4 ml, 16,2^ommol) gota a gota a 0 °C a una solución de ácido 5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico (compuesto 1c, 2,2 g, 5,4^ommol) en una mezcla de diclorometano (40 ml) y DMF (0,8 g, 0,8 ml, 10,8 m mol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas, en una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se usó directamente para reaccionar adicionalmente. El residuo obtenido de este modo se disolvió en diclorometano seco (40 ml) y a esto se le añadió trietilamina (2,8 g, 3,9 ml, 27,0^ommol) seguida de la adición de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,06 g, 10,8^ommol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml, 2 veces) y la capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 80 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (2,36 g, 86 %).

EM: *m/z* 506 (M+1),

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,14 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (ancho, 4H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

Los compuestos que se proporcionan a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto '1d' con variaciones apropiadas de reactivos, condiciones de reacción y cantidades de reactivos

2d. 5-(2-clorofenil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida
EM: *m/z* 506 (M+1)

4d. 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-5-(4-fluorofenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida
EM: *m/z* 490 (M+1).

11d. 5-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida
EM: *m/z* 528 (M+1).

17d. 5-(3,4-diclorofenil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida
EM: *m/z* 540 (M+1).

18d. 5-(2,4-diclorofenil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida
EM: *m/z* 540 (M+1).

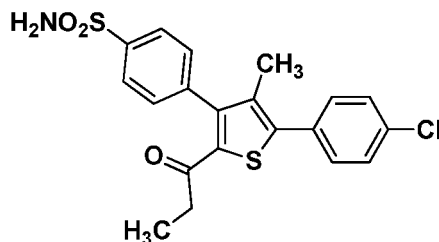
19d. 5-(2,4-difluoro fenil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida
EM: *m/z* 508 (M+1).

20d. 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-Metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida
EM: *m/z* 524 (M+1).

21d. 5-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida
EM: *m/z* 536 (M+1).

47d. 5-(3,4-difluorofenil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida
EM: *m/z* 508 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 1)



- 5 A una solución agitada de 5-(4-clorofenil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoyl)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 1d, 2,3 g, 4,55 mmol) en THF anhidro (40 ml) a 25 °C, se añadió gota a gota reactivo de Grignard (bromuro de etil magnesio, 3,04 g, 22,8 ml, 22,77 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70-75 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de cloruro de amonio saturado (40 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó de la capa orgánica, se secó a presión reducida para obtener un producto en bruto; que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 30-35 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título que se purificó adicionalmente mediante precipitación mediante la disolución de 1,1 g del compuesto en diclorometano (10 ml) y precipitándolo mediante la adición lenta de éter diisopropílico. (0,89 g, 47 %)
- 10 EM: *m/z* 420 (M+1),
RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (s a, 4H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (s, 2H), 2,37 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H), 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).
- 15
- 20 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, pero con los cambios apropiados a los reactivos
- 4-(5-(2-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 2).
EM: *m/z* 420 (M+1),
25 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,56-7,58 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 7H), 2,34 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,70 (s, 3H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).
- 4-(5-(4-fluorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida. (Compuesto 4).
EM: *m/z* 404 (M+1),
30 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,56-7,64 (m, 4H), 7,49 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 2,38 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).
- 4-(5-((4-*tert*-butil)fenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 11)
EM: *m/z* 442 (M+1),
35 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42-7,49 (m, 6H), 4,92 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 2,56 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).
- 4-(5-(3,4-diclorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 17)
EM: EM: *m/z* 454 (M+1),
40 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,91 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 2,52 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).
- 4-(5-(2,4-diclorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 18)
EM: EM: *m/z* 454 (M+1),
45 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,53-7,54 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32-7,42 (m, 2H), 4,89 (s a-intercambio con D₂O, 2H), 2,55 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).
- 4-(5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 19)
EM: *m/z* 422 (M+1),
50 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 5,01 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 2,54 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).
- 4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 20)
EM: *m/z* 438 (M+1),
55 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (dd, *J* = 6,8, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,25 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,92 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 2,54 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

4-(5-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 21)

EM: m/z 450 (M+1),

RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,49 (s a-intercambio con D_2O , 2H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,35 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,91 (s, 3H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

4-(2-acetil-5-(4-clorofenil)-4-metiltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 40)

EM: m/z 406 (M+1),

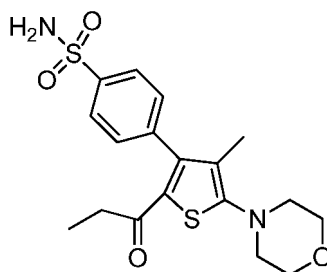
RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,57-7,59 (m, 6H), 7,50 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 1,99 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

4-(5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 47)

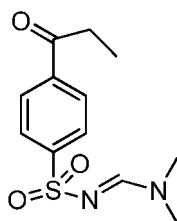
EM: m/z 422 (M+1),

RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,25-7,33 (m, 3H), 4,98 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 2,52 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 2: Preparación de 4-(4-metil-5-morfolino-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 24)



Etapas: Preparación de *N,N*-dimetil-*N'*-((4-propionilfenil)sulfonyl)formimidamida (24a)

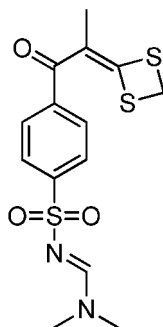


A una solución agitada de 4-propionilbencenosulfonamida (preparada de acuerdo con el procedimiento presentado en *Bioorganic Chemistry* 1994, 22, 387-394), 2,2 g (10,3 $^{\circ}$ mmol) en acetato de etilo (20 ml) se le añadió DMF (2,0 ml) seguido de la adición de dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (1,36 g, 1,51 ml, 11,36 $^{\circ}$ mmol) en una manera gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto sólido, que se lavó con éter diisopropílico para obtener el compuesto del título (2,6 g, 94 %)

EM: m/z 269 (M+1),

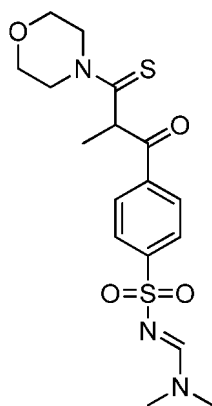
RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,09 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapas: Preparación de *N'*-((4-(2-(1,3-ditiatan-2-iliden)propanoil)fenil)sulfonyl)-*N,N*-dimetilformimidamida (24b)



A una solución agitada de *N,N*-dimetil-*N'*-((4-propionilfenil)sulfonyl)formimidamida (compuesto 24a, 1,0 g, 3,73^ommol) en THF seco (30 ml) se le añadió *terc*butóxido de potasio (0,837 g, 7,46^ommol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y a la mezcla de reacción enfriada se le añadió disulfuro de carbono (0,425 g, 0,34 ml, 5,59^ommol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se enfrió a 0 °C y a la mezcla de reacción enfriada se le añadió dibromometano (1,3 g, 0,85 ml, 7,46^ommol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida de la capa orgánica seca para obtener un producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando metanol al 2 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,65 g, 49 %). EM: *m/z* 357 (M+1), RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,13 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

Etapa 3: Preparación de *N,N*-dimetil-*N'*-((4-(2-metil-3-morfolino-3-tioxopropanoil)fenil)sulfonyl)formimidamida (24c)



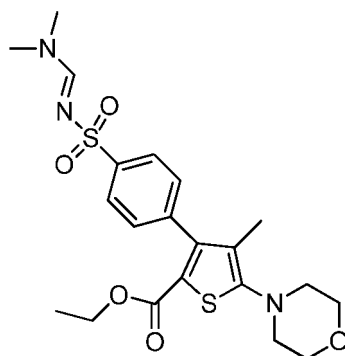
A una solución agitada de *N'*-((4-(2-(1,3-ditiatan-2-iliden)propanoil)fenil)sulfonyl)-*N,N*-dimetilformimidamida (compuesto 24b, 0,53 g, 1,48^ommol) en tolueno (20 ml) se le añadió morfolina (0,39 g, 4,4^ommol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 115-120 °C durante 3 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando metanol al 2 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,191 g, 32,3 %). EM: *m/z* 398 (M+1), RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 7,85 (s a, 4H), 5,19 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,5-4,0 (m, 8H), 3,14 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Los compuestos que se proporcionan a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto '24c' con variaciones apropiadas de reactantes, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

22c. 4-(3-(4-(*N*-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)fenil)-2-metil-3-oxopropanetioil)piperazina-1-carboxilato de *terc*butilo
EM: *m/z* 519 (M+23)

23c. *N'*-((4-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-tioxopropanoil)fenil)sulfonyl)-*N,N*-dimetilformimidamida
EM: *m/z* 491 (M+1)

Etapa 4: Preparación de 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)fenil)-4-metil-5-morfolinotiofeno-2-carboxilato de etilo (24d)



A una solución agitada de *N,N*-dimetil-*N'*-((4-(2-metil-3-morfolino-3-tioxopropanoil)fenil)sulfonyl)formimidamida (compuesto 24c, 0,180 g, 0,45^ommol) en acetona seca (15 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,45 g, 3,17^ommol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 55-60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y a esto se le añadió yodoacetato de etilo (0,097 g, 0,053 ml, 0,45^ommol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 4 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El lecho de celite se lavó con acetona (10 ml, 2 veces). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 50-55 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,091 g, 43 %)

EM: *m/z* 466 (M+1),

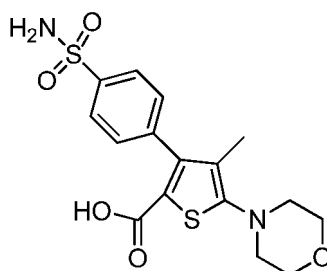
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,10 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,87-3,84 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,07-3,04 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Los compuestos que se proporcionan a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto '24d' con variaciones apropiadas de reactantes, condiciones de reacción y cantidades de reactivos

22d. 4-(4-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoyl)fenil)-5-(etoxicarbonil)-3-metil-tiofeno-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo
EM: *m/z* 565 (M+1)

23d. 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoyl)fenil)-5-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4-metil-tiofeno-2-carboxilato de etilo
EM: *m/z* 559 (M+1)

Etapa 5: Preparación de ácido 4-metil-5-morfolino-3-(4-sulfamoyl)fenil)tiofeno-2-carboxílico (24e)



se suspendió 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoyl)fenil)-4-metil-5-morfolino-3-(4-sulfamoyl)fenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (compuesto 24d, 0,36 g, 0,77^ommol) en etanol (20 ml) y se combinó con una solución 2 N de NaOH (1,55 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 95-100 °C con agitación durante 1 hora. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción resultante se concentró a una presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con una mezcla de acetato de etilo:agua (30:15 ml). A esto se le añadió HCl acuoso al 10 % para llevar el pH a entre 5 y 6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida de la capa orgánica seca para obtener el compuesto del título (0,196 g, 66 %).

EM: *m/z* 383 (M+1),

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 12,44 (s a, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,75 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,98 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 1,79 (s, 3H).

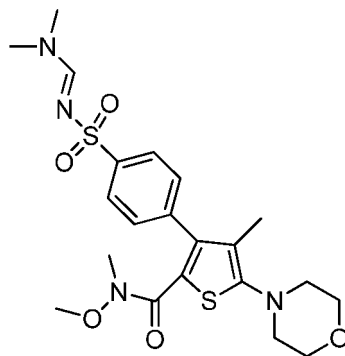
Los compuestos que se proporcionan a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto '24e' con variaciones apropiadas de reactantes, condiciones de reacción y

cantidades de reactivos

22e. ácido 5-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico
EM: m/z 482 (M+1)

23e. ácido 5-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico
EM: m/z 476 (M+1)

Etapa 6: Preparación de 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetil-5-morfolinotiofen-2-carboxamida (24f)



Se añadió cloruro de oxalilo (0,19 g, 0,13 ml, 1,49 $^{\circ}$ mmol) gota a gota a 0 $^{\circ}$ C a una solución de ácido 4-metil-5-morfolino-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico (compuesto 24e, 0,19 g, 0,497 $^{\circ}$ mmol) en una mezcla de diclorometano (15 ml) y DMF (0,073 g, 0,08 ml, 0,99 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas, en una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se usó directamente para reaccionar adicionalmente. El residuo obtenido de este modo se disolvió en diclorometano seco (15 ml) y a esto se le añadió trietilamina (0,251 g, 0,35 ml, 2,48 $^{\circ}$ mmol) seguida de la adición de clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (0,098 g, 0,99 $^{\circ}$ mmol) con agitación a 0 $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se lavó con agua (10 ml, 2 veces) y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando metanol al 1 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,127 g, 53 %).

EM: m/z 481 (M+1),

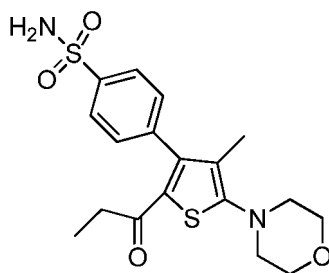
RMN ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 8,13 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,86 (s a, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,03-3,05 (m, 7H), 1,85 (s, 3H).

Los compuestos que se proporcionan a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto '24f' con variaciones apropiadas de reactivos, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

22f. 4-(4-(4-(*N*-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)fenil)-5-(metoxi(metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo.
EM: m/z 580 (M+1).

23f. 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)fenil)-5-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida.
EM: m/z 574 (M+1).

Etapa 7: Preparación de 4-(4-metil-5-morfolino-2-propioniltiofeno-3-il)benzenosulfonamida (compuesto 24)



A una solución agitada de 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetil-5-morfolinotiofen-2-carboxamida (compuesto 24f, 0,120 g, 0,25°mmol) en THF anhidro (10 ml) a 25 °C, se le añadió gota a gota reactivo de Grignard (bromuro de etil magnesio, 0,17 g, 1,25°mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70-75 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de cloruro de amonio saturado (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente de la capa orgánica seca se evaporó a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 40-45 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título que se purificó adicionalmente mediante precipitación disolviendo 0,056 g de este compuesto en acetato de etilo (1,0 ml) y precipitándolo mediante la adición lenta de éter diisopropílico. El precipitado se filtró para obtener el compuesto del título. (0,047 g, 48 %).

EM: m/z 395 (M+1),

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,48 (m, 4H), 3,74-3,76 (m, 4H), 3,00-3,03 (m, 4H), 2,24 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,75 (s, 3H), 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, pero con los cambios apropiados a los reactivos.

4-(4-metil-5-(piperazin-1-il)-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 22).

EM: m/z 394 (M+1),

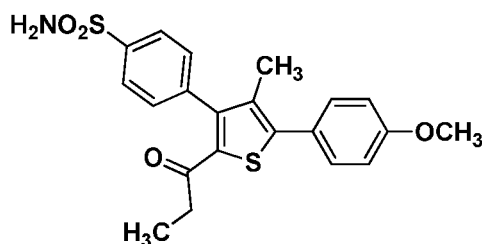
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,31 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 2,84-2,89 (m, 8H), 2,36 (s a-intercambios con D₂O, 1H), 2,16 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,63 (s, 3H), 0,80 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

4-(5-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 23).

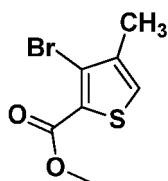
EM: m/z 488 (M+1),

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47-7,49 (m, 4H), 7,00-7,10 (m, 4H), 3,34-3,36 (m, 4H), 3,24-3,26 (m, 2H), 3,16-3,19 (m, 2H), 2,24 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,78 (s, 3H), 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

Ejemplo 3: Preparación de 4-(5-(4-metoxifenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 7)



Etapas 1: 3-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (7a)

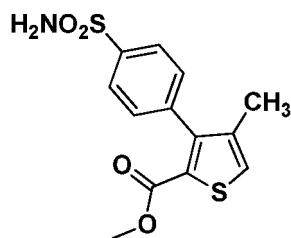


A una suspensión agitada de bromuro de cobre (II) (14,3 g, 64,0°mmol) en acetonitrilo (70 ml), se le añadió nitrito de *t*-butilo (7,83 g, 9,21 ml, 76,0°mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente (25 °C). A esta suspensión se le añadió solución de 3-amino-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (10,0 g, 58,0°mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 20 °C gota a gota durante un periodo de 2 h. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se añadió lentamente a 150 ml de HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (150 ml, 2 veces). La capa orgánica resultante se lavó con agua (50 ml, 1 vez), salmuera (50 ml, 1 vez) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto en forma de semisólido (10,5 g), que después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 7 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (9,0 g, 65,55 %).

EM: m/z 236 (M+1),

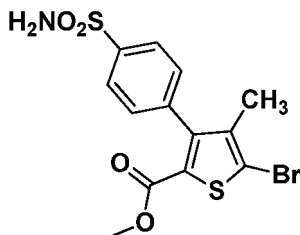
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,19 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Etapa 2: 4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo. (7b)



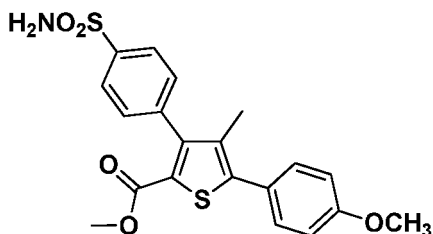
- 5 A una suspensión agitada de 3-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (compuesto 7a, 9,0 g, 38,0^ommol) en etanol:tolueno (100:30 ml) en un tubo sellado, se añadieron ácido (4-sulfamoilfenil)borónico (8,46 g, 42,0^ommol) y carbonato de potasio (10,57 g, 76,0^ommol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). Se purgó nitrógeno gaseoso a esta suspensión durante 15 minutos adicionales a
- 10 25 °C y el tubo sellado se cerró. La mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 15 horas y el progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto en forma de un semisólido (11,2 g); que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (se observó éster etílico al 20 % como
- 15 producto trans esterificado) (8,8 g, 70,70 %).
EM: m/z 312 (M+1),
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,91 (s a-intercambio con D₂O, 2H) 3,71 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

20 Etapa 3: 5-bromo-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo. (7c)



- 25 A una suspensión agitada de 4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (compuesto 7b, 8,80 g, 27,0^ommol) en DCM (150 ml), se le añadió bromo (5,19 g, 1,67 ml, 32,0^ommol) a 0 °C gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas y el progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se concentró por completo y de nuevo se disolvió en DCM (250 ml). La capa orgánica obtenida de este modo se lavó con agua (50 ml, 2 veces), salmuera (50 ml, 1 vez) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto en forma de un semisólido (10,2 g), que después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (se observó éster etílico al 20 % como producto trans esterificado) (9,0 g, 82,34 %).
- 30 EM: m/z 391 (M+1),
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,93 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).
- 35

Etapa 4: 5-(4-metoxifenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo. (7d)



- 40 A la solución de 5-bromo-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (compuesto 7c, 3,0 g, 7,69^ommol) en una mezcla de tolueno:etanol (25:75 ml) se le añadieron ácido (4-metoxifenil)bórico (1,28 g, 8,46^ommol) y carbonato de potasio (3,18 g, 23,07^ommol) a 25 °C. Se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de

reacción durante 15 minutos. A esto se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,487 g, 0,422^ommol) en nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 95-100 °C durante 1 hora con agitación. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se filtró a través de celite y después se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (se observó éster etílico al 20 % como producto trans esterificado) (2,69 g, 84 %).

EM: m/z 418 (M+1),

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41-7,46 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,96 (s a intercambios con D₂O, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

Los compuestos que se proporcionan a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto '7d' con variaciones apropiadas de reactantes, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

3d. 5-(3-clorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 436 (M+1)

5d. 5-(4-Ciclopropilfenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 442 (M+1)

6d. 4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)-5-(4-trifluorometil)fenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 468 (M-1)

8d. 5-(4-etoxifenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 446 (M+1)

9d. 4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)-5-(4-trifluorometoxi)fenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 486 (M+1)

10d. 4-metil-3-(4-sulfamoilfenil) 5-(*p*-tolil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 416 (M+1)

12d. 5-(4-(dimetilamino)fenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 445 (M+1)

13d. 5-(3-fluorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 420 (M+1)

14d. 4-metil-5-fenil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 402 (M+1)

15d. 5-(3-etoxifenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 446 (M+1)

16d. 5-(4-etilfenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 430 (M+1)

25d. 4-metil-5-(piridin-4-il)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 403 (M+1)

26d. 4-metil-5-(piridin-3-il)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 403 (M+1)

27d. 5-(furan-3-il)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 392 (M+1)

28d. 5-(1*H*-indol-5-il)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 441 (M+1)

29d. 4-metil-5-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 455 (M+1)

30d. 5-(benzofuran-5-il)-4-metil 3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 442 (M+1)

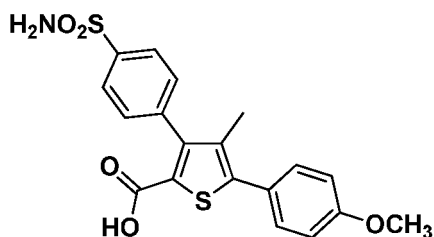
31d. 5-(1-acetilindolin-5-il)-4-metil 3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 485 (M+1)

44d. 5-(4-((*terc*-butoxicarbonil)metil)amino)fenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo

EM: m/z 531 (M+1).

Etapa 5: ácido 5-(4-metoxifenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico. (7e)



Se suspendió 5-(4-metoxifenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (compuesto 7d, 3,02 g, 7,24^ommol) en etanol (50 ml) y se añadió NaOH (1,44 g, 36,2^ommol) en 10 ml de agua a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50-55 °C con agitación durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron 50 ml de agua al residuo obtenido de este modo y la mezcla se enfrió usando un baño de hielo. Después, se añadió ácido clorhídrico acuoso (10 %) a la mezcla para llevar el pH a entre 5 y 6. Después la mezcla se extrajo con acetato de etilo (75 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un producto (2,83 g, 97 %).

EM: *m/z* 404 (M+1),

10 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 12,85 (s a-intercambios con D₂O, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45-7,50 (m, 4H), 7,45 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

15 Los compuestos que se proporcionan a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto '7e' con variaciones apropiadas de reactantes, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

3e. ácido 5-(3-clorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico

EM: *m/z* 408 (M+1)

5e. ácido 5-(4-Ciclopropilfenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico

20 EM: *m/z* 414 (M+1)

6e. ácido 4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)-5-(4-trifluorometil)fenil)tiofeno-2-carboxílico

m/z EM: 442 (M+1)

8e. ácido 5-(4-etoxifenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico

EM: *m/z* 418 (M+1)

25 9e. ácido 4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)-5-(4-trifluorometoxi)fenil)tiofeno-2-carboxílico

m/z EM: 458 (M+1)

10e. ácido 4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)-5-(*p*-tolil)tiofeno-2-carboxílico

EM: *m/z* 388 (M+1)

12e. ácido 5-(4-(dimetilamino)fenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico

30 EM: *m/z* 417 (M+1)

13e. ácido 5-(3-fluorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico

EM: *m/z* 392 (M+1)

14e. ácido 4-metil-5-fenil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico

EM: *m/z* 374 (M+1)

35 15e. ácido 5-(3-etoxifenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico

EM: *m/z* 418 (M+1)

16e. ácido 5-(4-etilfenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico

EM: *m/z* 402 (M+1)

25e. ácido 4-metil-5-(piridin-4-il)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico

40 EM: *m/z* 375 (M+1)

26e. ácido 4-metil-5-(piridin-3-il)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico

EM: *m/z* 375 (M+1)

27e. ácido 5-(Furan-3-il)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico

EM: *m/z* 364 (M+1)

45 28e. ácido 5-(1*H*-indol-5-il)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico

EM: *m/z* 413 (M+1)

29e. ácido 4-metil 5-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico

EM: *m/z* 427 (M+1)

30e. ácido 5-(benzofuran-5-il)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico

50 EM: *m/z* 414 (M+1)

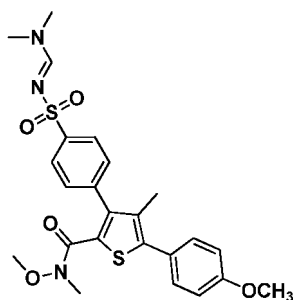
31e. ácido 5-(1-acetilindolin-5-il)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico

EM: *m/z* 457 (M+1)

44e. ácido 5-(4-((*terc*-butoxicarbonil)metil)amino)fenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico.

EM: *m/z* .503 (M+1)

55 Etapa 6: 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-5-(4-metoxifenil)-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida. (7f)



Se añadió cloruro de oxalilo (1,77 g, 1,2 ml, 13,9°mmol) gota a gota a 0 °C a una solución de ácido 5-(4-metoxifenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico (compuesto 7e, 2,8 g, 6,94°mmol) en una mezcla de diclorometano (75 ml) y DMF (1,01 g, 1,1 ml, 13,89°mmol). La mezcla obtenida de este modo se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h en una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se disolvió en diclorometano seco (75 ml) y a esto se le añadió trietilamina (2,8 g, 3,9 ml, 27,76°mmol) seguida de la adición de Clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,35 g, 13,89°mmol) con agitación. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se lavó con agua (25 ml, 2 veces) y la capa orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 80 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (2,73 g, 78 %).

EM: m/z 502 (M+1),

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Los compuestos que se proporcionan a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto '7f' con variaciones apropiadas de reactivos, condiciones de reacción y cantidades de reactivos

3f. 5-(3-clorofenil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida
EM: m/z 506 (M+1).

5f. 5-(4-(Ciclopropilfenil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida
EM: m/z 512 (M+1).

6f. 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetil-5-(4-(trifluorometil)fenil)tiofeno-2-carboxamida
EM: m/z 540 (M+1)

8f. 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-5-(4-etoxifenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida
EM: m/z 516 (M+1)

9f. 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetil-fenil)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida
EM: m/z 556 (M+1)

10f. 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetil-fenil)-5-(4-(*p*-tolil)tiophene-2-carboxamida.
EM: m/z 486 (M+1)

12f. 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-5-(4-(dimetilamino)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida
EM: m/z 515 (M+1)

13f. 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-5-(3-fluoro fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida
EM: m/z 490 (M+1)

14f. 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetil-5-feniltiofeno-2-carboxamida
EM: m/z 472 (M+1)

15f. 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-5-(3-etoxifenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida
EM: m/z 516 (M+1)

16f 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)fenil)-5-(4-etilfenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofen-2-carboxamida
EM: *m/z* 500 (M+1)

5 25f. 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetil-5-(piridin-4-il)tiofen-2-carboxamida
EM: *m/z* 473 (M+1).

26f. 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetil-5-(piridin-3-il)tiofen-2-carboxamida
EM: *m/z* 473 (M+1).

10 27f. 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)fenil)-5-(furan-3-il)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofen-2-carboxamida
EM: *m/z* 462 (M+1).

15 28f. 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)fenil)-5-(1*H*-indol-5-il)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofen-2-carboxamida
EM: *m/z* 511 (M+1).

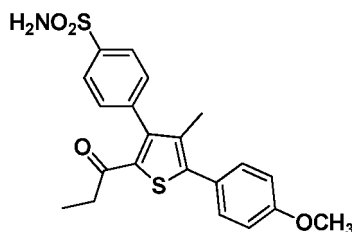
29f. 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetil-5-(1-metil-1*H*-indol-5-il)tiofen-2-carboxamida.
EM: *m/z* 525 (M+1)

20 30f. 5-(benzofuran-5-il)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofen-2-carboxamida
EM: *m/z* 512 (M+1)

25 31f. 5-(1-acetilindolin-5-il)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofen-2-carboxamida
EM: *m/z* 555 (M+1)

30 44f. (4-(4-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-5-(metoxi(metil)carbamoil)-3-metiltiofen-2-il)fenil)(metil)carbamoato de *terc*-butilo
EM: *m/z* 601 (M+1)

Etapa 7: 4-(5-(4-metoxifenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (compuesto 7)



35 Se añadió reactivo de Grignard (bromuro de etil magnesio, 3,59 g, 26,8 ml, 26,94°mmol) gota a gota a una solución agitada de 3-(4-(*N*-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-5-(4-metoxifenil)-*N*,4-dimetiltiofen-2-carboxamida (compuesto 7f, 2,7 g, 5,8°mmol) en THF anhidro (100 ml) a 25 °C y la mezcla de reacción se calentó de aproximadamente 70 a aproximadamente 75 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de cloruro de amonio saturado (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó de la capa orgánica seca a presión reducida para obtener un producto en bruto; que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (0,84 g, 37 %)

EM: *m/z* 416 (M+1),

45 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,40-7,43 (m, 4H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,87 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,53 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, pero con los cambios apropiados a los reactivos.

50 4-(5-(3-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 3)
EM: *m/z* 420 (M+1),

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,53-7-56 (m, 5H), 7,49 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 2,38 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

55 4-(5-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 5)
EM: *m/z* 426 (M+1),

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,87 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 2,55 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,91-1,97 (m, 4H), 1,01-1,06 (m,

ES 2 594 409 T3

5H), 0,75-0,78 (m, 2H).

4-(4-metil-2-propionil-5-(4-(trifluorometil)fenil)tiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 6)

EM: *m/z* 454 (M+1),

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,02 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 2,54 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

4-(5-(4-etoxifenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 8)

EM: *m/z* 430 (M+1),

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,88 (s a-intercambio con D₂O, 2H), 4,08 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,54 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

4-(4-metil-2-propionil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 9)

EM: *m/z* 470 (M+1),

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,98 (s a-intercambio con D₂O, 2H), 2,55 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

4-(4-metil-2-propionil-5-(4-tolil)tiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 10)

EM: *m/z* 400 (M+1),

20 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (s a-intercambio con D₂O, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,33-2,36 (m, 5H), 1,92 (s, 3H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

4-(5-((butil 4-*terc*)fenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 11)

EM: *m/z* 442 (M+1),

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42-7,49 (m, 6H), 4,92 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 2,56 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

4-((5-(4-dimetilamino)fenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 12)

EM: *m/z* 429 (M+1),

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,83 (s a-intercambio con D₂O, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,55 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

4-(5-(3-fluorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 13)

EM: *m/z* 404 (M+1),

35 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 5,09 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 2,55 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

4-(4-metil-5-fenil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 14)

EM: *m/z* 386 (M+1),

40 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45-7,57 (m, 9H), 2,36 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

4-(5-(3-etoxifenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 15)

EM: *m/z* 430 (M+1),

50 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 5,07 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 4,06 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,53 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

4-(5-(4-etilfenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 16)

EM: *m/z* 414 (M+1),

55 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,00 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 2,72 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,54 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

4-(4-metil-2-propionil-5-(piridin-4-il)tiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 25)

EM: *m/z* 387 (M+1),

60 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 8,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,57-7,59 (m, 4H), 7,50 (s a-intercambio con D₂O, 2H), 2,39 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,98 (s, 3H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

4-(4-metil-2-propionil-5-(piridin-3-il)tiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 26)

EM: *m/z* 387 (M+1),

65 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 8,77-8,78 (m, 1H), 8,66 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,99-8,02 (m, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,54-7,58 (m, 3H), 7,50 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 2,38 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,94 (s, 3H), 0,88

(t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

4-(5-(furan-3-il)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida (Compuesto 27)

EM: m/z 376 (M+1),

5 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,68-7,69 (m, 1H), 7,51 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,64-6,65 (m, 1H), 4,88 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 2,49 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

4-(5-(1H-indol-5-il)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida (Compuesto 28)

EM: m/z 425 (M+1),

10 RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 11,3 (s a-intercambios con D_2O , 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,74-7,75 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,49 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 7,45 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 6,52-6,53 (m, 1H), 2,36 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,96 (s, 3H), 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

15 4-(4-metil-5-(1-metil-1H-indol-5-il)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida (Compuesto 29)

EM: m/z 439 (M+1),

20 RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,56-7,58 (m, 3H), 7,49 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 7,43 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,37 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,96 (s, 3H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

4-(5-(benzofuran-5-il)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida (Compuesto 30)

EM: m/z 426 (M+1),

25 RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,10 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 2,37 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

4-(5-(indolin-5-il)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida (Compuesto 31)

EM: m/z 427 (M+1),

30 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,72 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 3,63 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,08 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,46 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,01 (s a-intercambios con D_2O , 1H), 1,93 (s, 3H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

4-(4-metil-5-(4-(4-metil-piperazin-1-il)fenil)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida (Compuesto 32)

EM: m/z 484 (M+1),

35 RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,04 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 3,28-3,29 (m, 4H), 2,74-2,75 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,88 (s, 3H), 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

4-(4-metil-5-(4-metilaminofenil)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida (Compuesto 44)

EM: m/z 415 (M+1)

40 RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,47 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,11 (c, $J = 4,8$ Hz – intercambios con D_2O , 1H), 2,72 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,34 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,90 (s, 3H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

45 Ejemplo 4: Preparación de 4-metil-5-(2-oxoindolina-5-il)-3-(4-sulfamoil fenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Compuesto 42) y 4-metil-5-(2-oxoindolin-5-il)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (Compuesto 43):

50 Siguiendo un procedimiento análogo al previsto para el compuesto de fórmula 7d (Etapa 4 del ejemplo 3) y reemplazando el ácido 4-metoxifenil borónico con un ácido borónico apropiado o un reactivo similar se prepararon los compuestos de fórmula 42 y 43.

4-metil-5-(2-oxoindolina-5-il)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Compuesto 42)

EM: m/z 443 (M+1),

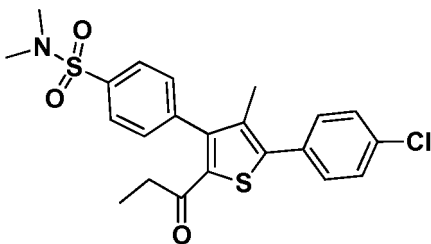
55 RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 10,60 (s a-intercambios con D_2O , 1H), 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,40 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 7,37-7,39 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 1,96 (s, 3H).

4-metil-5-(2-oxoindolin-5-il)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (Compuesto 43)

EM: m/z 457 (M+1),

60 RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 10,59 (s a-intercambio con D_2O , 1H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,41 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 7,37-7,39 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,08 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

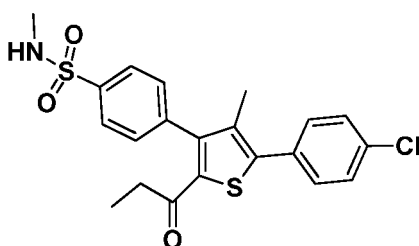
Ejemplo 5 Preparación de 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida (Compuesto 45)



5

Y

4-(5-(4 clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)-N-metilbencenosulfonamida (Compuesto 46)



10

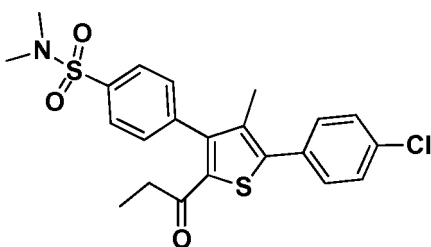
A una solución de 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 1, 0,50 g, 1,19^ommol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,25 g, 1,84^ommol) a temperatura ambiente y se agitaron durante 15 minutos. A esto se le añadió yoduro de metilo (0,20 g, 0,08 ml, 1,42^ommol). La mezcla obtenida de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La masa concentrada se diluyó con agua (20 ml). La mezcla obtenida de este modo se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 40 % en hexanos como eluyente para obtener el primer compuesto del título (0,05 g, 9,38 %) y el segundo compuesto del título (0,045 g, 8,7 %).

15

20

Primer compuesto del título: 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida (compuesto 45)

25

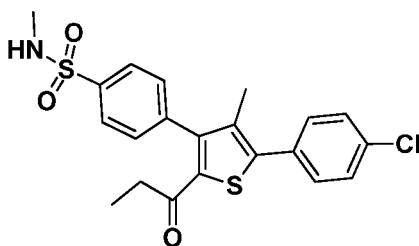


EM: *m/z* 448 (m 1)

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,60-7,65 (m, 6H), 2,65 (s, 6H), 2,32 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,94 (s, 3H), 0,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

30

Segundo compuesto del título: 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)-N-metilbencenosulfonamida (Compuesto 46)

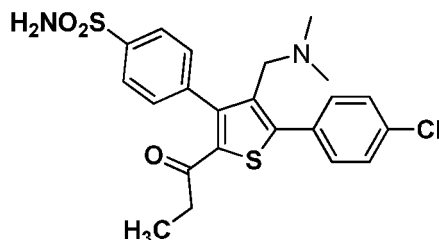


35

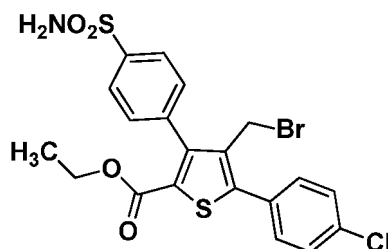
EM: m/z 434 (M+1)

RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,55-7,65 (m, 7H), 2,46 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,34 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 0,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

- 5 Ejemplo 6: Preparación de 4-(5-(4-clorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida (Compuesto 35)



- 10 Etapa 1: 4-(bromometil)-5-(4-clorofenil)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo. (35a)

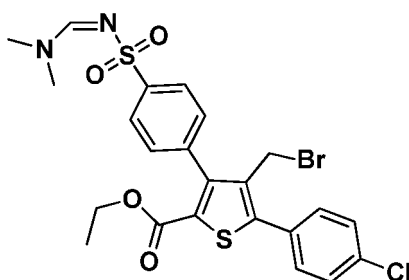


- 15 A una solución agitada de 5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Compuesto 1b, 4,0 g, 9,17 $^{\circ}$ mmol) en clorobenceno (50 ml) se le añadieron NBS (1,77 g, 10,09 $^{\circ}$ mmol) y AIBN (1,65 g, 10,09 $^{\circ}$ mmol) a 25 $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se agitó después a 85 $^{\circ}$ C durante 4 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se inactivó en solución acuosa de cloruro de sodio (50 ml). Después, la mezcla obtenida de este modo se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 2 veces). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml, 1 vez) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión
- 20 reducida para obtener el producto en bruto (4,0 g). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 40 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (2,8 g, 59,32 %)

EM: m/z 516 (M+1),

- 25 RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,59-7,71 (m, 4H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,51 (s a-intercambios con D_2O , 2H) 4,29 (s, 2H), 4,10 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,06 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

- Etapa 2: 4-(bromometil)-5-(4-clorofenil)-3-(4-(N-((dimetilamino)metil)en)sulfamoil)fenil)tiofeno-2-carboxilato. (35b)

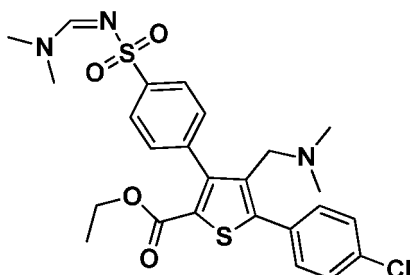


- 30 A una suspensión agitada de 4-(bromometil)-5-(4-clorofenil)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (compuesto 35a, 2,7 g, 5,24 $^{\circ}$ mmol) en acetato de etilo (30 ml) se le añadieron DMF (1,91 g, 2,01 ml, 26,2 $^{\circ}$ mmol) y dimetil acetal de *N,N*-dimetilformamida (DMF-acetal) (0,69 g, 0,76 ml, 5,76 $^{\circ}$ mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente (aproximadamente 25 $^{\circ}$ C). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente
- 35 (aproximadamente 25 $^{\circ}$ C) durante 4 horas. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2,9 g de producto en bruto. El producto en bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando metanol al 1,5 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (2,2 g, 73,82 %)

EM: m/z 571 (M 1),

- 40 RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H) 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,62-7,75 (m, 4H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,07 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,15 (s, 3H) 2,94 (s, 3H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapa 3: 5-(4-clorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metil)ensulfamoil)fenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo. (35c)



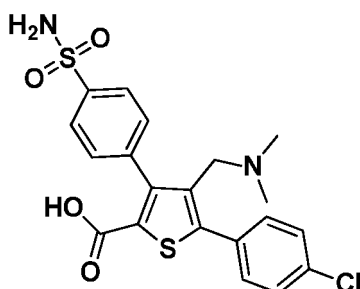
5 A una suspensión agitada de 4-(bromometil)-5-(4-clorofenil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metil)ensulfamoil)fenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (compuesto 35b, 2,20 g, 3,86^ommol) en benceno (30 ml), se le añadió dimetil amina (0,69 g, 7,6 ml de solución 2 M en THF, 15,4^ommol) a 0 °C gota a gota. La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF.

10 Después, la mezcla de reacción se concentró para obtener el producto en bruto en forma de semisólido (2,38 g). El producto en bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando metanol al 1,2 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (1,1 g, 53,39 %).

EM: m/z 534 (M+1),
 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,39-7,42 (m, 4H), 4,14 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,07 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

15

Etapa 4: ácido 5-(4-clorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico (35d)



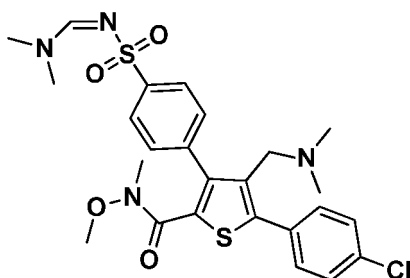
20 Se suspendió 5-(4-clorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metil)ensulfamoil)fenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (compuesto 35c, 1,0 g, 1,87^ommol) en etanol (20 ml) y una solución de NaOH (0,37 g, 9,36^ommol) en agua (2 ml) se añadió al mismo a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C con agitación durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se diluyó después con agua (5 ml) y se enfrió usando un baño de hielo.

25 A la mezcla enfriada después se le añadió HCl acuoso al 10 % para llevar el pH de la mezcla a entre 5 y 6. El sólido resultante se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,8 g, 94,78 %).

EM: m/z 451 (M+1),
 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 12,85 (s a-intercambio con D₂O, 1H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,52-7,60 (m, 4H), 7,49 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,97 (s, 6H).

30

Etapa 5: 5-(4-clorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metil)ensulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*-metiltiofeno-2-carboxamida. (35e)



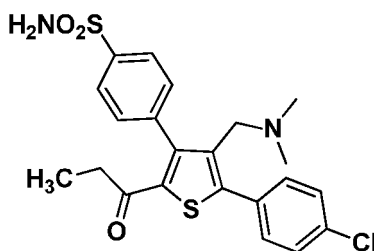
35 Se añadió cloruro de oxalilo (0,39 g, 0,26 ml, 3,1^ommol) gota a gota a 0 °C a una solución de ácido 5-(4-clorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico (compuesto 35d, 0,7 g, 1,55^ommol) en una mezcla de diclorometano (25 ml) y DMF (0,27 g, 0,24 ml, 3,10^ommol). La mezcla obtenida de este modo se dejó llegar a

temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h en una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se disolvió en diclorometano seco (25 ml), se enfrió a 0 °C y a esto se le añadió trietilamina (0,94 g, 1,3 ml, 9,31°mmol) seguida de la adición de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,3 g, 3,1°mmol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con agua (25 ml, 2 veces), la capa orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando metanol al 6 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (0,45 g, 52,81 %).

EM: m/z 549 (M+1),

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 8,28 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,94 (s, 6H).

15 Etapa 6: 4-(5-(4-clorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 35)

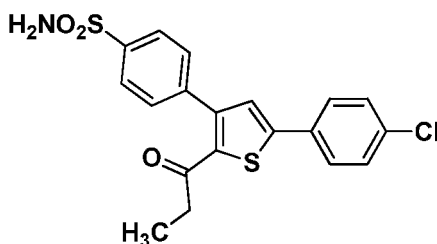


Se añadió reactivo Grignard (bromuro de etil magnesio, 0,48 g, 3,6 ml de solución 1 M en THF, 3,64°mmol) gota a gota a una solución agitada de 5-(4-clorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 35e, 0,4 g, 0,72°mmol) en THF anhidro (20 ml) a 25 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó de aproximadamente 70 a aproximadamente 75 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio (15 ml). Después, la mezcla formada de este modo se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente de la capa orgánica seca se evaporó a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 60 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,065 g, 19,28 %)

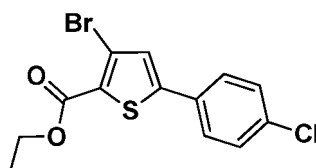
EM: m/z 463 (M+1),

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,95 (s a-intercambio con D₂O, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,51 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H) 1,85 (s, 6H), 1,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 7: Preparación de 4-(5-(4-clorofenil)-2-il-3-propioniltiofen)bencenosulfonamida (Compuesto 33)



Etapa 1: 3-bromo-5-(4-clorofenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo. (33a)



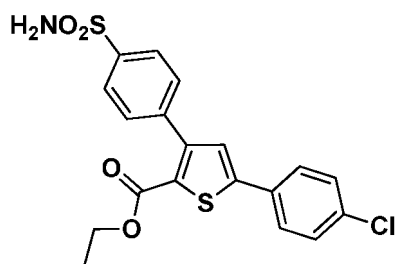
A una solución de 3,5-dibromotiofeno-2-carboxilato de etilo (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Chem. Soc. Perkin Trans-1: Organic and Bioorganic Chemistry* (1972-1999), 1973, pág. 1766 1770), 2,0 g (6,36°mmol) en una mezcla de tolueno:agua (35:2 ml) se le añadieron ácido (4-clorofenil)borónico [0,99 g, 6,36°mmol] y carbonato de potasio (1,76 g, 12,73°mmol) a 25 °C. Se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la

mezcla de reacción durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió después tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,37 g, 0,31^ommol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó de aproximadamente 95 a aproximadamente 100 °C durante 3 horas con agitación. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se filtró a través de celite y la torta de celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado obtenido de este modo se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 6 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (1,5 g, 68,18 %).

EM: m/z 347 (M+1),

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H) 4,38 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (t, J , = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: 5-(4-clorofenil)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo. (33b)

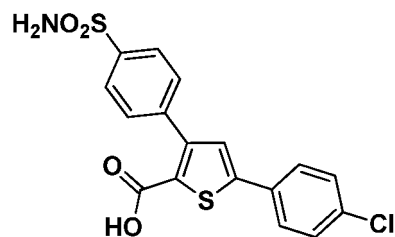


A la solución de acetato de 3-bromo-5-(4-clorofenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (compuesto 33a, 1,45 g, 4,19^ommol) en una mezcla de tolueno:etanol (10:40 ml) se le añadieron ácido (4-sulfamoilfenil)borónico (0,84 g, 4,19^ommol) y carbonato de potasio (1,16 g, 8,39^ommol) a 25 °C. Se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió después tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,24 g, 0,20^ommol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó de aproximadamente 95 a aproximadamente 100 °C durante 16 horas con agitación. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió después a 25 °C y se filtró a través de celite, la torta de celite se lavó con etanol (25 ml, 2 veces). El filtrado obtenido de este modo se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (1,35 g, 76,27 %).

EM: m/z 422 (M+1),

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,83-7,87 (m, 4H), 7,68-7,70 (m, 3H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 4,19 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 3: ácido 5-(4-clorofenil)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico. (33c)

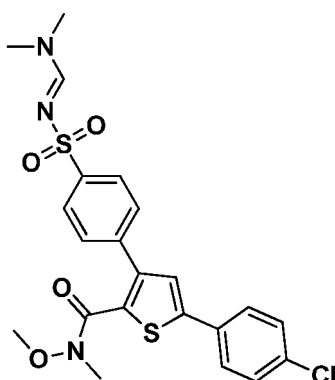


Se suspendió 5-(4-clorofenil)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (compuesto 33b, 1,3 g, 3,08^ommol) en etanol (30 ml) y se añadió solución de NaOH (0,61 g, 15,4^ommol) en agua (3 ml) a los mismos a 25 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 75 °C con agitación durante 3 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se diluyó con agua (5 ml) y se enfrió usando un baño de hielo. A la mezcla enfriada después se le añadió HCl acuoso al 10 % para llevar el pH a entre 5 y 6. La mezcla obtenida de este modo se extrajo con acetato de etilo (25 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó de la capa orgánica seca a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,10 g, 90,9 %).

EM: m/z 394 (M+1),

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 12,85 (s a-intercambios con D₂O, 1H), 7,81-7,86 (m, 4H), 7,70-7,72 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (s a-intercambios con D₂O, 2H).

Etapa 4: 5-(4-clorofenil)-3-(4-(N((dimetilamino)metileno)sulfamoilfenil)-N-metoxi-N-metil)tiofeno-2-carboxamida. (33d)

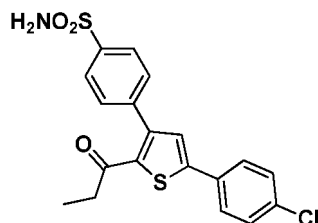


Se añadió cloruro de oxalilo (0,70 g, 0,48 ml, 5,58^ommol) gota a gota a 0 °C a una solución de ácido 5-(4-clorofenil)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico (compuesto 33c, 1,10 g, 2,79^ommol) en una mezcla de diclorometano (30 ml) y DMF (0,40 g, 0,43 ml, 5,58^ommol). Se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h en una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se disolvió en diclorometano seco (30 ml) y después la mezcla se enfrió a 0 °C. A la mezcla enfriada se le añadió trietilamina (1,69 g, 2,32 ml, 16,75^ommol) seguida de la adición de Clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,54 g, 5,58^ommol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con agua (25 ml, 2 veces) y la capa orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando metanol al 0,8 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (0,9 g, 65,69 %).

EM: m/z 492 (M+1),

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,14 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51-7,58 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,02 (s, 3H).

Etapa 5: 4-(5-(4-clorofenil)-2-propioniltiofen-3-il)bencenosulfonamida. (Compuesto 33)

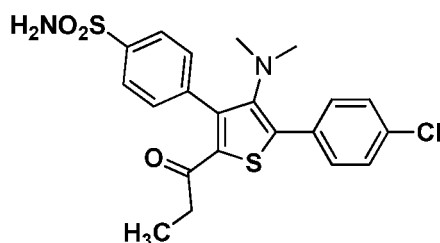


Se añadió reactivo de Grignard (bromuro de etil magnesio, 0,67 g, 5,0 ml de solución 1 M en THF, 5,08^ommol) gota a gota a una solución agitada de 5-(4-clorofenil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 33d, 0,5 g, 1,01^ommol) en THF anhidro (15 ml) a 25 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó de aproximadamente 70 a aproximadamente 75 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla obtenida de este modo se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó de la capa orgánica seca a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 40 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,06 g, 14,6 %).

EM: m/z 406 (M+1),

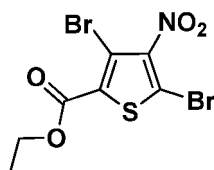
RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69-7,71 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 2,58 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 8: Preparación de 4-(5-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)-2-propionil tiofen-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 34)



5

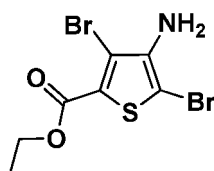
Etapa 1: 3,5-dibromo-4-nitrotiofeno-2-carboxilato de etilo. (34a)



10 Se añadió ácido sulfúrico (27,6 g, 15,0 ml, 281,0^ommol) gota a gota a 3,5-dibromotiofeno-2-carboxilato de metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en *JCS Perkin Trans-1: Organic and Bioorganic Chemistry* (1972-1999), 1973, pág. 1766-1770), 5,0 g (15,92^ommol), a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). La mezcla de reacción se enfrió a -5 °C y a la mezcla enfriada se le añadió ácido nítrico (2,0 g, 2,04 ml, 31,84^ommol) lentamente. La mezcla de reacción se agitó después a 0 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La reacción mezcla se vertió en hielo-agua (150 ml). La mezcla obtenida de este modo se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 2 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (3,40 g, 59,54 %).

20 EM: m/z 359 (M+1),
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,40 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: 4-amino-3,5-dibromotiofeno-2-carboxilato de etilo.(34b)



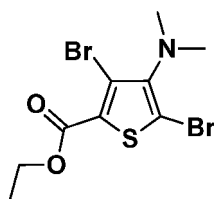
25

A la solución de 3,5-dibromo-4-nitrotiofeno-2-carboxilato de etilo (compuesto 34a, 10,0 g, 27,85^ommol) en ácido acético (100 ml) se le añadió polvo de hierro (7,77 g, 139,27^ommol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 35 min con agitación. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió después a 25 °C. El ácido acético de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El pH de la masa de reacción resultante se llevó a entre 8 y 9 mediante la adición a la misma de una solución de bicarbonato de sodio saturado. A la mezcla obtenida de este modo se le añadió acetato de etilo (150 ml), la emulsión resultante se filtró y después la capa orgánica se separó. La capa acuosa restante que quedó atrás se volvió a extraer con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y la capa orgánica seca se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 2 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (6,00 g, 65,50 %).

35 EM: m/z 330 (M+1),
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,34 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

40

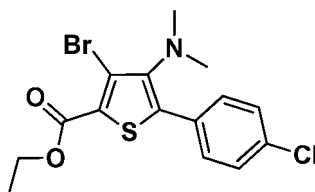
Etapa 3: 3,5-dibromo-4-(dimetilamino)tiofeno-2-carboxilato de etilo (34c)



5 A una solución de 4-amino-3,5-dibromotiofeno-2-carboxilato de etilo (compuesto 34b, 5,0 g, 15,19^ommol) en DMF (25 ml) se le añadió NaH (suspensión al 60 % en aceite mineral) (1,82 g, 45,49^ommol) en porciones a una temperatura de aproximadamente -5 °C. La mezcla de reacción se agitó después a -5 °C durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió le después yodometano (6,47 g, 2,83 ml, 45,59^ommol) y la agitación continuó durante 40 min a -5 °C. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua fría (50 ml). Después, la mezcla obtenida de este modo se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 3 veces). Después, la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 2,5 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (3,2 g, 58,97 %).

10 EM: *m/z* 358 (M+1),
 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,33 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,89 (s, 6H), 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

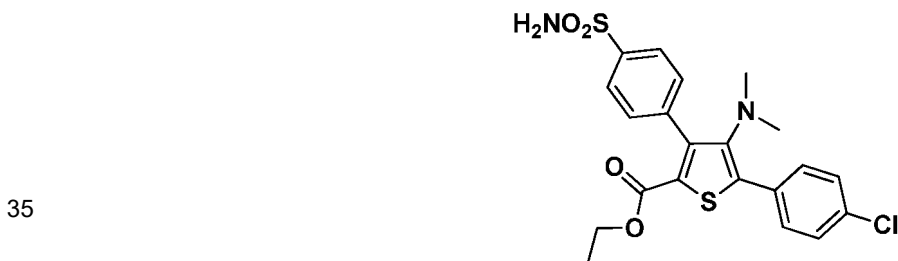
15 Etapa 4: 3-bromo-5-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)tiofeno-2-carboxilato de etilo. (34d)



20 A una solución de 3,5-dibromo-4-(dimetilamino)tiofeno-2-carboxilato de etilo (compuesto 34c, 3,0 g, 8,40^ommol) en una mezcla de tolueno:etanol (5 ml:30 ml) se le añadieron ácido (4-clorofenil)borónico [1,44 g, 9,24^ommol] y carbonato de potasio (2,32 g, 16,80^ommol) a 25 °C. Se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió después tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,48 g, 0,42^ommol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó de aproximadamente 95 a 100 °C durante 3 horas con agitación. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se filtró a través de celite, la torta de celite se lavó después con acetato de etilo (50 ml). El filtrado obtenido de este modo se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 12 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (2,5 g, 76,56 %).

25 EM: *m/z* 389 (M+1),
 30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H) 4,38 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 5: 5-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo. (34e)



40 A una solución de 3-bromo-5-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)tiofeno-2-carboxilato de etilo (compuesto 34d, 2,20 g, 5,65^ommol) en una mezcla de tolueno:etanol (10 ml:30 ml) se le añadieron ácido (4-sulfamoilfenil)borónico (1,25 g, 6,22^ommol) y carbonato de potasio (1,56 g, 11,30^ommol) a 25 °C. Se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió después tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,32 g, 0,28^ommol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó de aproximadamente 95 a aproximadamente 100 °C durante 16 horas con agitación. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió después a 25 °C y se filtró a través de celite. La torta de celita se lavó con etanol (25 ml, 2 veces). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo

45

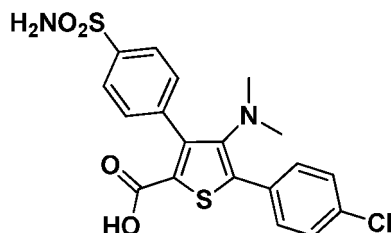
al 55 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (2,0 g, 76,05 %).

EM: m/z 465 (M+1),

RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,52-7,55 (m, 4H), 7,44 (s a intercambios con D_2O , 2H), 4,07 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H) 2,33 (s, 6H), 1,07 (t, $J = 7,24$ Hz, 3H).

5

Etapa 6: ácido 5-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico. (34 f)



10 Se suspendió 5-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (compuesto 34e, 2,00 g, 4,30 $^\circ$ mmol) en etanol (30 ml) y se añadió una solución de NaOH (0,86 g, 21,5 $^\circ$ mmol) en agua (4 ml) a la misma a 25 $^\circ\text{C}$. Después, la mezcla de reacción se calentó a 75 $^\circ\text{C}$ con agitación durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se diluyó con agua (10 ml) y se enfrió usando un baño de hielo. A la mezcla enfriada se le

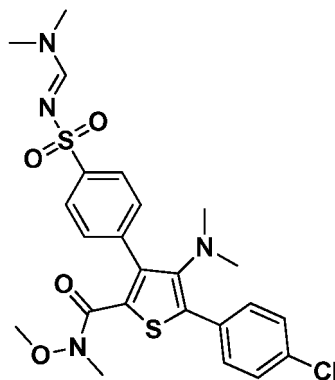
15 añadió HCl acuoso al 10 % para llevar el pH de la solución a aproximadamente 6. La mezcla obtenida de este modo se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 3 veces). Después, la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evaporó de la capa orgánica se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,60 g, 85,1 %).

EM: m/z 437 (M+1),

20 RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 12,97 (s a-intercambios con D_2O , 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,52-7,54 (m, 4H), 7,44 (s a-intercambio con D_2O , 2H), 2,32 (s, 6H).

Etapa 7: 5-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)-3-(4-(N-((dimetilamino)metilén)sulfamoil)fenil)-N-metoxi-N-metiltiofeno-2-carboxamida. (34 g)

25



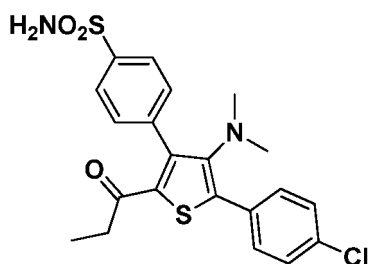
Se añadió cloruro de oxalilo (0,58 g, 0,39 ml, 4,57 $^\circ$ mmol) gota a gota a una solución de ácido 5-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico (compuesto 34f, 1,00 g, 2,28 $^\circ$ mmol) en una mezcla de diclorometano (30 ml) y DMF (0,33 g, 0,35 ml, 4,57 $^\circ$ mmol) a 0 $^\circ\text{C}$. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h en una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se disolvió en diclorometano seco (30 ml) y se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$. A la mezcla de reacción enfriada después se le añadió trietilamina (1,38 g, 1,90 ml, 13,68 $^\circ$ mmol) seguida de la adición de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,40 g, 4,57 $^\circ$ mmol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después se diluyó la mezcla de reacción con DCM (25 ml) y se lavó con agua (25 ml, 2 veces). Después, la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando metanol al 1,6 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del

30 título (0,8 g, 65,35 %).

EM: m/z 535 (M+1),

35 RMN ^1H (DMSO 400 MHz): δ 8,27 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,54 (m, 4H) 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,34 (s, 6H).

45 Etapa 8: 4-(5-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida. (Compuesto 34)

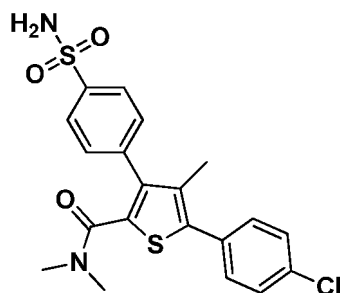


Se añadió reactivo de Grignard (bromuro de etil magnesio, 0,62 g, 4,66 ml de solución 1 M en THF, 4,67°mmol) gota a gota a una solución agitada de 5-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)-3-(4-(N-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-N-metoxi-N-metiltiofeno-2-carboxamida (compuesto 34g, 0,5 g, 0,93°mmol) en THF anhidro (30 ml) a 25 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó de aproximadamente 70 a 75 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio (10 ml). Después, la mezcla obtenida de este modo se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó de la capa orgánica seca a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 40 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,27 g, 64,43 %). El compuesto del título se purificó mediante HPLC preparativa (0,135 g, 32,2 %).

EM: *m/z* 449 (M+1),

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,60-7,62 (m, 4H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 2,32-2,36 (s, 8H), 0,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 9: 5-(4-clorofenil)-N,N,4-trimetil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxamida. (Compuesto 36)



Se añadió dimetil amina (0,055 g, 0,61 ml de solución 2 M en THF, 1,22°mmol) gota a gota a una solución de ácido 5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico (compuesto 1c, 0,25 g, 0,61°mmol) en THF seco (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. A la mezcla de reacción se le añadieron HATU (0,26 g, 0,67°mmol) y DIPEA (0,16 g, 0,21 ml, 1,24°mmol) a 0 °C con agitación. Se dejó que la mezcla se calentara a 10 °C y se agitó durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La masa concentrada obtenida de este modo se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (15 ml, 2 veces) y salmuera (15 ml, 1 vez). Después la capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 25 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,06 g, 22,50 %).

EM: *m/z* 435 (M+1),

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (s, 4H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 3,61 (m, 3H), 3,13 (m, 3H), 2,11 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, pero con los cambios apropiados a los reactivos.

5-(4-clorofenil)-N-metoxi-N,4-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxamida (Compuesto 37)

EM: *m/z* 451 (M+1),

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (s, 4H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

5-(4-clorofenil)-N-(2-hidroxietil)-4-metilo-N-propil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxamida (Compuesto 38)

EM: *m/z* 493 (M+1),

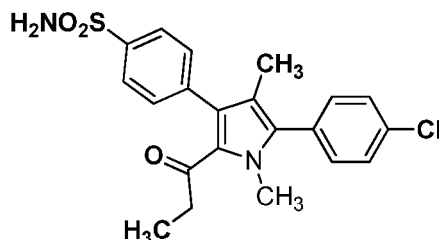
RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,55-7,57 (m, 4H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 4,71 (s a-intercambios con D₂O, 1H), 3,25-3,30 (m, 4H), 3,16-3,21 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,27-1,29 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-(piperidin-1-carbonil)tiofen-3-il)benzenosulfonamida (Compuesto 39)

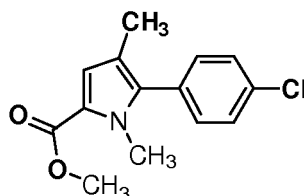
EM: m/z 475 (M+1),

RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,56-7,60 (m, 4H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,46 (s a intercambio con D_2O , 2H), 3,59-3,64 (m, 2H), 3,12-3,16 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,22-1,27 (m, 6H).

5 Ejemplo 10: Preparación de 4-(5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-2-propionil-1H-pirrol-3-il)benzenosulfonamida (Compuesto 49)



10 Etapa 1: 5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo. (49 α)

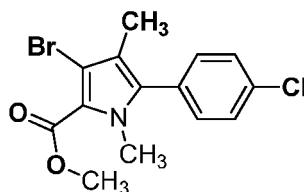


15 A una solución agitada de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral) (0,529 g, 13,22 $^\circ$ mmol) en DMF (5 ml) a 0 $^\circ\text{C}$ se le añadió una solución de 5-(4-clorofenil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento presentado en *J. Org. Chem.*, 2009, 74 (2), 903-905, *Org. Lett.* 2007, 9(25), 5191-5194, 2,20 g, 8,81 $^\circ$ mmol) en DMF (10 ml), que después fue seguido por la adición de yoduro de metilo (1,88 g, 0,83 ml, 13,22 $^\circ$ mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml). Después, la mezcla obtenida de este modo se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evaporó de la capa orgánica seca a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 15-20 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (1,9 g, 81,9 %).

25 EM: m/z 264 (M+1)

RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

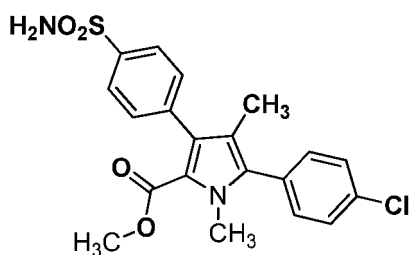
30 Etapa 2: 3-bromo-5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo. (49 β)



35 Se añadió bromo (1,69 g, 0,54 ml, 10,54 $^\circ$ mmol) gota a gota a una solución agitada de 5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (compuesto 49 α , 1,85 g, 7,03 $^\circ$ mmol) en ácido acético (20 ml) a 10 $^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. El ácido acético se retiró de la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (150 ml). La mezcla obtenida de este modo se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) seguido de lavado con salmuera (50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evaporó de la capa orgánica seca a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se lavó con una mezcla de acetato de etilo en hexanos (10:90) para obtener el compuesto del título (2,1 g, 87,5 %).

40 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

45 Etapa 3: 5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo. (49 γ)

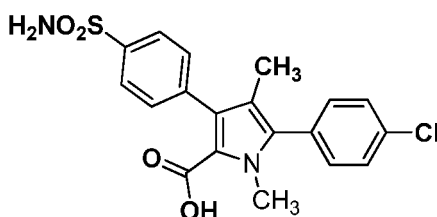


A la solución de 3-bromo-5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (compuesto 49β, 2,0 g, 5,84^ommol) en una mezcla de tolueno:etanol (15:40 ml) se le añadieron ácido 4-aminosulfonilbenzeno borónico (1,41 g, 7,01 mmol) y carbonato de potasio (2,42 g, 17,52^ommol) a 25 °C en un tubo sellado y se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla resultante durante 15 minutos. A la mezcla de reacción después se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,349 g, 0,29^ommol) en nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó de aproximadamente 95 a aproximadamente 100 °C durante 15 h con agitación. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió después a 25 °C y se filtró a través de celite. La torta de celite se lavó con etanol (100 ml) y acetato de etilo (50 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 40 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (1,7 g, 69,6 %).

EM: m/z 419 (M+1),

RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,86 (s a-intercambio con D₂O, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,79 (s, 3H).

Etapa 4: ácido 5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico. (49ε)

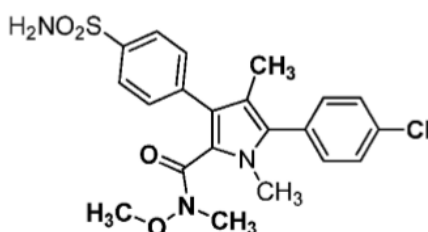


Se suspendió 5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (compuesto 49γ, 1,6 g, 3,82^ommol) en etanol (100 ml) y se trataron con solución de NaOH (0,76 g 19,13^ommol) en agua (20 ml) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C con agitación durante 15 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después, la mezcla de reacción se trató con HCl diluido para llevar el pH de la mezcla a entre 6 y 7. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). Después, la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó de la capa orgánica seca a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,3 g, 84,4 %).

EM: m/z 405 (M+1),

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 11,89 (s a-intercambios con D₂O, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

Etapa 5: 5-(4-clorofenil)-*N*-metoxi-*N*,1,4-trimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida. (49φ)



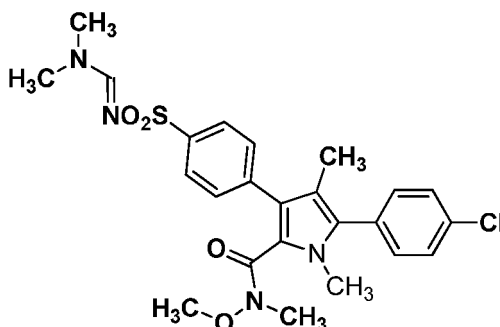
A una solución agitada de ácido 5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (compuesto 49ε, 0,800 g, 1,98^ommol) en DMF (15 ml) se le añadió HOBt (0,333 g, 2,17^ommol) a temperatura ambiente seguido de la adición de clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (0,386 g, 3,96^ommol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y a la mezcla de reacción enfriada se le añadieron EDC (0,570 g, 2,97^ommol) y trietilamina (0,80 g, 1,10 ml, 7,92^ommol). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 15 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo

obtenido de este modo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) seguido de lavado con salmuera (20 ml). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,680 g, 76,8 %).

EM: m/z 448 (M+1),

RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,35 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 3,43 (s, 6H), 2,99 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

- 10 Etapa 6: 5-(4-clorofenil)-3-(4-(N-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,1,4-trimetil-1*H*-pirrol-2-carboxamida. (49 ω)

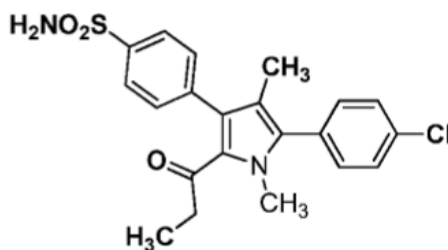


- 15 A una solución agitada de 5-(4-clorofenil)-*N*-metoxi-*N*,1,4-trimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (compuesto 49 ϕ , 0,650 g, 1,45 $^\circ$ mmol) en acetato de etilo (12 ml), se le añadieron DMF (0,65 ml) y acetal de DMF (0,207 g, 0,233 ml, 1,74 $^\circ$ mmol) secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas en una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. El producto precipitado se filtró y se lavó con éter (10 ml) para obtener el compuesto del título (0,600 g, 82,19 %).

EM: m/z 503 (M+1),

RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,43 (s, 6H), 3,15 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

- 25 Etapa 7: 4-(5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 49)



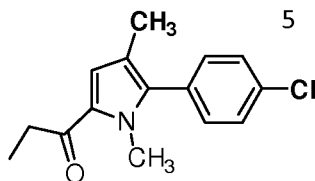
- 30 Se añadió reactivo de Grignard (bromuro de etil magnesio, 0,531 g, 3,98 ml, solución 1 M en THF, 3,98 $^\circ$ mmol) gota a gota en una atmósfera de nitrógeno a una solución agitada de 5-(4-clorofenil)-3-(4-(N-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)fenil)-*N*-metoxi-*N*,1,4-trimetil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (compuesto 49 ω , 0,400 g, 0,79 $^\circ$ mmol) en THF anhidro (15 ml) a 25 $^\circ\text{C}$ y la mezcla de reacción se calentó después de aproximadamente 70 a aproximadamente 75 $^\circ\text{C}$ durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 $^\circ\text{C}$, la mezcla de reacción enfriada se inactivó mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla formada de este modo se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente de la solución orgánica seca se evaporó a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (0,070 g, 21,08 %).

EM: m/z 417 (M+1),

- 40 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,93 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 3,69 (s, 3H), 2,16 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,76 (s, 3H), 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

- 45 Ejemplo 11: Preparación de 4-(5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 49) (Método alternativo)

Etapa 1: 1-(5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona (49a)

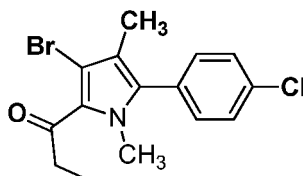


- 5 Se enfrió N,N-dimetil propionamida (3,24 g, 3,52 ml, 32,08^ommol) a 0-5 °C y a esto se le añadió POCl₃ (4,9 g, 2,9 ml, 32,08^ommol) lentamente gota a gota. La mezcla resultante se agitó después a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) durante 20 minutos. Después, la mezcla se diluyó de reacción con 1,2-dicloroetano (60 ml) y se enfrió a 0 °C. A la mezcla de reacción enfriada se le añadió una solución de 2-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirrol (preparado de acuerdo con el procedimiento proporcionado en *Tetrahedron Letters* 46 (2005) 4539-4542, 6,0 g, 29,17^ommol) en 1,2-dicloroetano (60 ml) gota a gota. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla obtenida de este modo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con solución acuosa de trihidrato de acetato de sodio (21,8 g, 160,4^ommol en 45 ml de agua). La mezcla obtenida de este modo se calentó adicionalmente a reflujo durante 30 minutos, se separaron dos capas. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml, 1 vez) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 4-6 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (6,55 g, 85,8 %).
- 10 EM: *m/z* 262 (M+1),
 15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,83 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Los compuestos que se proporcionan a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto '49a' con variaciones apropiadas de reactantes, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

- 25 54a. 1-(5-(4-fluorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona
 EM: *m/z* 246 (M+1),
- 30 55a. 1-(5-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona
 EM: *m/z* 258 (M+1),
- 35 56a. 1-(5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)butan-1-ona
 EM: *m/z* 276 (M+1),
- 40 57a. 1-(5-(2,4-diclorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona
 EM: *m/z* 297 (M+1),
- 58a. 1-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona. EM: *m/z* 286 (M+1).

Etapa 2: 1-(3-Bromo-5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona. (49b)



- 45 Se añadió una solución de N-bromosuccinimida (4,42 g, 24,83^ommol) en THF (62,5 ml) gota a gota a una solución agitada de 1-(5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona (compuesto 49a, 6,5 g, 24,83^ommol) en THF (100 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó después a una temperatura de -78 °C durante 5 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a 25 °C lentamente durante otros 3 a 4 horas. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido de este modo se mezcló en acetato de etilo (200 ml). La mezcla resultante se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (100 ml, 1 vez), seguido de un lavado con agua (100 ml, 1 vez). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó de la capa orgánica seca a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 10 % en hexanos para obtener el compuesto del título (7,58 g, 90 %).
- 50
- 55

EM: m/z 342 (M+1),

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,12 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

5 Los compuestos que se proporcionan a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito anteriormente para el compuesto '49b' con variaciones apropiadas de reactantes, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

10 54b. 1-(3-Bromo-5-(4-fluorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona
EM: m/z 325 (M+1)

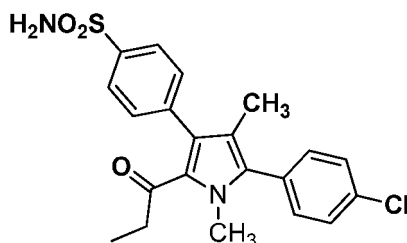
55b. 1-(3-Bromo-5-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona
EM: m/z 336 (M+1),

15 56b. 1-(3-Bromo-5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)butan-1-ona
EM: m/z 356 (M+1),

20 57b. 1-(3-Bromo-5-(2,4-diclorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona
EM: m/z 376 (M+1),

58b. 1-(3-Bromo-5-(2,3-dihidrobenczo [b] [1,4] dioxin-6-il)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona
EM: m/z 365 (M+1),

25 Etapa 3: 4-(5-(4-clorofenil)-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il-1,4-dimetil)benzenosulfonamida. (Compuesto 49)



30 A una solución de 1-(3-bromo-5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona (compuesto 49b, 3,0 g, 8,81 $^{\circ}$ mmol) en una mezcla de tolueno:etanol (15 ml:45 ml) se le añadieron ácido 4-aminosulfonilbenceno borónico (1,947 g, 9,69 mmol) y carbonato de potasio (2,43 g, 17,61 $^{\circ}$ mmol) a 25 $^{\circ}$ C en un tubo sellado y se hizo burbujear nitrógeno gaseoso a través de él durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,51 g, 0,44 $^{\circ}$ mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó de aproximadamente 90 a aproximadamente 95 $^{\circ}$ C durante 18 horas con agitación. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió después a 25 $^{\circ}$ C y se filtró a través de celite. La torta de celite se lavó con metanol al 10 % en diclorometano. El filtrado combinado obtenido de este modo se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 40 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (1,22 g, 33,2 %).

EM: m/z 417 (M+1),

40 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,11 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 3,71 (s, 3H), 2,17 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,75 (s, 3H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

45 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, pero con los cambios apropiados a los reactivos.

4-(5-(4-fluorofenil)-1,4-dimetil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)benzenosulfonamida (Compuesto 54)

EM: m/z 401 (M+1),

50 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,21 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,98 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 3,70 (s, 3H), 2,18 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,74 (s, 3H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

4-(5-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)benzenosulfonamida (Compuesto 55)

EM: m/z 413 (M+1),

55 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,89 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 3,88 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,18 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,76 (s, 3H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

4-(2-butiril-5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 56)

EM: m/z 431 (M+1),

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,46-7,49 (m, 4H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,96 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 3,71 (s, 3H), 2,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,45-1,52 (m, 2H), 0,71 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

4-(5-(2,4-diclorofenil)-1,4-dimetil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 57)

EM: m/z 452 (M+1),

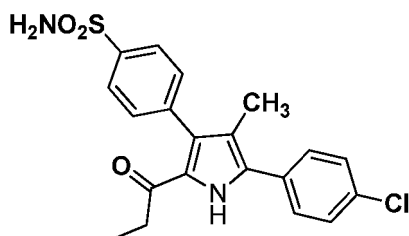
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,39 (dd, $J = 8,4$, 2,0 Hz, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 4,93 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 3,64 (s, 3H), 2,19 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,66 (s, 3H), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

4-(5-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-1,4-dimetil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 58)

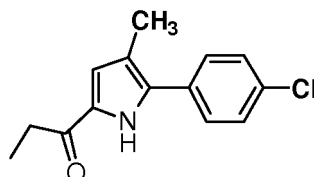
EM: m/z 441 (M+1),

RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,44 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 4,30 (s, 4H), 3,61 (s, 3H), 2,12 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 0,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 12: Preparación de 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)bencenosulfonamida (Compuesto 53)



Etapas 1: 1-(5-(4-clorofenil)-4-metil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona. (53a)

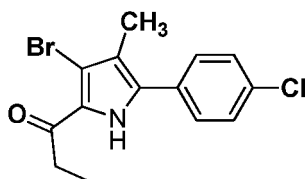


Se añadió oxiclorigenato de fósforo (1,496 g, 0,896 ml, 9,76 $^{\circ}$ mmol) gota a gota a N,N-dimetilpropionamida (0,987 g, 1,073 ml, 9,76 $^{\circ}$ mmol) previamente enfriada (0-5 $^{\circ}$ C) manteniendo la temperatura entre aproximadamente 0 $^{\circ}$ C a aproximadamente 5 $^{\circ}$ C. Después, se dejó que la mezcla de reacción resultante se calentara a temperatura ambiente (aproximadamente 25 $^{\circ}$ C), que después se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente 25 $^{\circ}$ C) durante 15 minutos. Después se diluyó la mezcla de reacción con 1,2-dicloroetano (17 ml), la mezcla resultante se enfrió a 0 $^{\circ}$ C, a la misma después se le añadió 2-(4-clorofenil)-3-metil-1*H*-pirrol (preparado de acuerdo con el procedimiento proporcionado en *Tetrahedron Letters* 46 (2005) 4539-4542, 1,7 g, 8,87 $^{\circ}$ mmol) en 1,2-dicloroetano (17 ml) gota a gota. La mezcla de reacción formada de este modo se calentó a reflujo durante 30 minutos. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a la misma se le añadió después una solución de trihidrato de acetato de sodio (6,64 g, 48,8 $^{\circ}$ mmol) en 14 ml de agua. La mezcla de reacción obtenida de este modo se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después, se separaron dos fases formadas en la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml, 1 vez) seguido de lavado con agua (50 ml, 1 vez) y después la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evaporó de la capa orgánica seca a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 10 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (1,82 g, 83 %).

EM: m/z 247 (M+1),

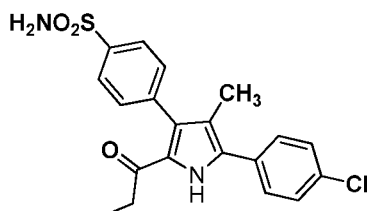
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,75 (s a-intercambios con D_2O , 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,79 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapas 2: 1-(3-Bromo-5-(4-clorofenil)-4-metil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona. (53b)



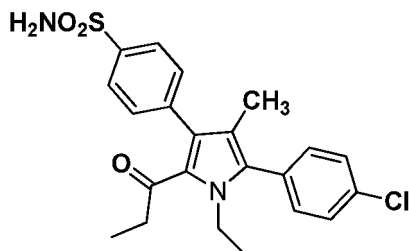
5 Una solución de N-bromosuccinimida (1,25 g, 7,06^ommol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de 1-(5-(4-clorofenil)-4-metil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona (compuesto 53a, 1,75 g, 7,06^ommol) en THF (40 ml) a aproximadamente -78 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a aproximadamente -78 °C durante 5 h. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a 25 °C lentamente durante 3 a 4 horas adicionales. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción a presión reducida y al residuo obtenido de este modo se le añadió acetato de etilo (200 ml). La mezcla obtenida de este modo se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml, 1 vez) seguido de lavado con agua (50 ml, 1 vez). Después, la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó de la capa orgánica seca a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 10 % en hexanos para obtener el compuesto del título (1,77 g, 77 %).
 10 EM: *m/z* 327 (M+1),
 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,67 (s a, intercambiable con D₂O, 1H), 7,43 (m, 4H), 3,05 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).
 15

Etapa 3: 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)benzenosulfonamida. (Compuesto 53)

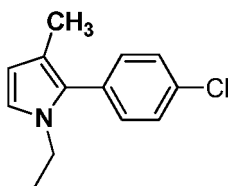


20 A la solución de 1-(3-bromo-5-(4-clorofenil)-4-metil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona (compuesto 53b, 1,0 g, 3,06^ommol) en una mezcla de tolueno:etanol (5:15 ml) se le añadieron ácido 4-aminosulfonylbenceno borónico (0,67 g, 3,37^ommol) y carbonato de potasio (1,26 g, 9,19^ommol) a una temperatura de aproximadamente 25 °C en un tubo sellado y se hizo burbujear nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción resultante durante 15 minutos. A la mezcla de
 25 reacción después se le añadió, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,17 g, 0,153^ommol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó de aproximadamente 90 °C a 95 °C durante 18 horas con agitación. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió después a 25 °C y se filtró a través de celite. La torta de celite se lavó con metanol al 10 % en diclorometano (25ml, 3 veces). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 40 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título
 30 (0,082 g, 6,65 %).
 EM: *m/z* 403 (M+1),
 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 11,83 (s a-intercambios con D₂O, 1H) 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 2,40 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H),
 35 1,91 (s, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 13: 4-(5-(4-clorofenil)-1-etil-4-metil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)benzenosulfonamida (Compuesto 51)



40 Etapa 1: 2-(4-clorofenil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirrol. (51a)

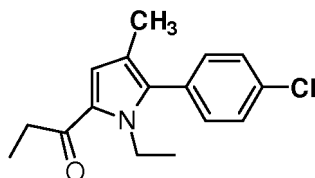


Una solución de 2-(4-clorofenil)-3-metil-1*H*-pirrol (preparado de acuerdo con el procedimiento proporcionado en *Tetrahedron Letters* 46 (2005) 4539-4542, 1,0 g, 5,22^ommol) en DMF se añadió (10 ml) gota a gota a una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,23 g, 5,74^ommol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en 20 ml de DMF a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó después a aproximadamente 0 °C durante 30 min. Después, se añadió yoduro de etilo (0,89 g, 0,47 ml, 5,74^ommol) a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó después a 25 °C durante 3 horas. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con agua fría (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml, 1 vez) y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica seca se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto en forma de masa semisólida (0,8 g), que después se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 5 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,6 g, 52,3 %).

EM: m/z 220 (M+1),

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,83 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,24 (t., J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: 1-(5-(4-clorofenil)-1-etil-4-metil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona. (51b)

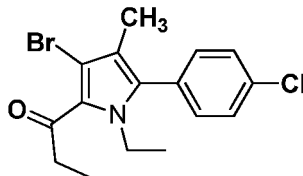


Se añadió oxicloruro de fósforo (0,47 g, 0,28 ml, 3,00^ommol) gota a gota a N,N-dimetilpropanamida (0,30 g, 0,27 ml, 3,00^ommol) previamente enfriada (0-5 °C) manteniendo la temperatura entre aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C. Se dejó que la mezcla de reacción resultante se calentara a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), que después se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) durante 20 minutos. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 1,2-dicloroetano (15 ml), la mezcla resultante se enfrió a 0 °C, a la misma después se le añadió 2-(4-clorofenil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirrol (compuesto 51a, 0,6 g, 2,73^ommol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) gota a gota. La mezcla de reacción formada de este modo se calentó a reflujo durante 30 minutos. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a la misma se le añadió después una solución de trihidrato de acetato de sodio (1,23 g, 15,0^ommol) en 14 ml de agua. La mezcla de reacción obtenida de este modo se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después, se separaron dos fases formadas en la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 ml, 1 vez) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó de la capa orgánica seca a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 10 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,5 g, 66,4 %).

EM: m/z 276 (M+1),

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,23 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,85 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

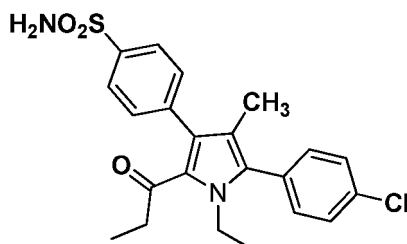
Etapa 3: 1-(3-bromo-5-(4-clorofenil)-1-etil-4-metil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona. (51c).



Una solución de N-bromosuccinimida (0,35 g, 1,99^ommol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de 1-(5-(4-clorofenil)-1-etil-4-metil-1*H*-pirrol-2-il)propan-1-ona (compuesto 51b, 0,5 g, 1,81^ommol) en THF (25 ml) a aproximadamente -78 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a aproximadamente -78 °C durante 5 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a 25 °C lentamente durante 3 a 4 horas adicionales. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción a presión

reducida y al residuo obtenido de este modo se le añadió acetato de etilo (50 ml). La mezcla obtenida de este modo se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (30 ml, 1 vez) seguido de lavado con agua (30 ml, 1 vez). Después, la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evaporó de la capa orgánica seca a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna con acetato de etilo al 10 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,5 g, 78,0 %).
 5 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,20 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,14 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,12 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

10 Etapa 4: 4-(5-(4-clorofenil)-1-etil-4-metil-2-propionil-1H-pirrol-3-il)benzenosulfonamida. (Compuesto 51)



A la solución de 1-(3-bromo-5-(4-clorofenil)-1-etil-4-metil-1H-pirrol-2-il)propan-1-ona (compuesto 51c, 0,5 g, 1,41 mmol) en una mezcla de tolueno:etanol (3:12 ml) se le añadieron ácido 4-aminosulfonilbenzoico (0,34 g, 1,69 mmol) y carbonato de potasio (0,48 g, 3,52 mmol) a una temperatura de aproximadamente 25 °C en un tubo sellado y se hizo burbujear nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. A la mezcla de reacción después se le añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,16 g, 0,14 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó de aproximadamente 90 °C a 95 °C durante 18 horas con agitación. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió después a 25 °C y se filtró a través de celite. La torta de celite se lavó con metanol al 10 % en diclorometano (20 ml, 2 veces). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 30-35 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,2 g, 32,9 %).

EM: m/z 431 (M+1),

25 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,47-7,49 (m, 4H), 7,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,94 (s a intercambio con D_2O , 2H), 4,21 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,18 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,16 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

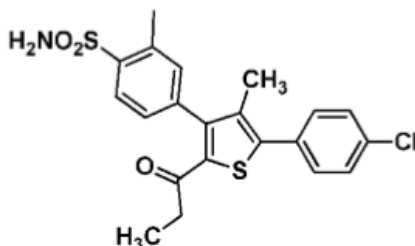
30 Análogamente, mediante la práctica del procedimiento anterior con el cambio apropiado en los reactivos, se preparó el siguiente compuesto

4-(5-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-4-metil-2-propionil-1H-pirrol-3-il)benzenosulfonamida (Compuesto 52)

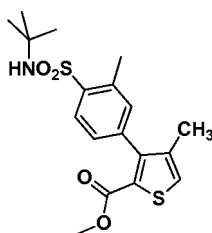
EM: m/z 457 (M+1),

35 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,46-7,50 (m, 4H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,97 (s a intercambios con D_2O , 2H), 4,14 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,20 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,72 (s, 3H), 0,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,86-0,87 (m, 1H), 0,31-0,34 (m, 2H), -0,08- -0,04 (m, 2H).

40 Ejemplo 14: Preparación de 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofeno-3-il)-2-metilbenzenosulfonamida. (Compuesto 41)



Etapa 1: 3-(4-(N-(*terc*-butil)sulfamoil)-3-metilfenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (41a)

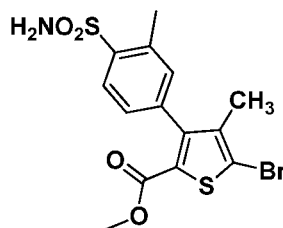


Se añadieron 4-bromo-N-(*tert*-butil)-2-metilbencenosulfonamida (preparada de acuerdo con el procedimiento presentado en la literatura, *Tetrahedron*, 2006, 62, 7902-7910, 1,43 g, 4,68°mmol) y fosfato de potasio (2,25 g, 10,63°mmol) a una suspensión agitada de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento presentado en la bibliografía, *J. Org. Chem.*, 2010, 75, 3855-3858, 1,2 g, 4,25°mmol) en una mezcla de 20 ml de THF y 4 ml de agua en un tubo en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente (25 °C). La purga de nitrógeno se continuó para esta suspensión durante 15 minutos a temperatura ambiente (25 °C). Después, se añadieron trifenilfosfina (0,056 g, 0,21°mmol) y acetato de paladio (II) (0,02 g, 0,08°mmol) a la misma a 25 °C y el tubo se selló. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 20 horas. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo (30 ml, 2 veces). La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 40 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,7 g, 43,10 %).

EM: m/z 382 (M+1)

RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,16-7,23 (m, 3H), 4,52 (s a-intercambio con D₂O, 1H) 3,69 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,27 (s, 9H).

Etapas 2: 5-bromo-4-metil-3-(3-metil-4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (41b)

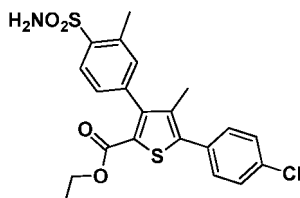


Se añadió bromo (0,35 g, 0,11 ml, 2,2°mmol) gota a gota a una suspensión agitada de 3-(4-(N-(*tert*-butil)sulfamoil)-3-metilfenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (41a, 0,70 g, 1,83°mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó después a 25 °C durante 3 horas. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se concentró. Se añadió DCM (50 ml) al residuo. La mezcla obtenida de este modo se lavó con agua (20 ml, 2 veces), salmuera (20 ml, 1 vez) y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica seca se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto en forma de semisólido (0,7 g), que se purificó después mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 40 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,63 g, 85,13 %).

EM: m/z 405 [M+1]

RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 4,91 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Etapas 3: 5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(3-metil-4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo. (41c)



Se añadieron ácido(4-clorofenil)borónico [0,29 g, 1,85°mmol] y carbonato de potasio (0,43 g, 3,09°mmol) a una solución de 5-bromo-4-metil-3-(3-metil-4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (41b, 0,62 g, 1,54°mmol) en una mezcla de 5 ml de tolueno y 20 ml de etanol a 25 °C. Se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron después tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,09 g, 0,08°mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura entre aproximadamente 95 °C a 100 °C durante 3 horas con agitación. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió después a 25 °C y se filtró a través de celite. La torta de celite se lavó con

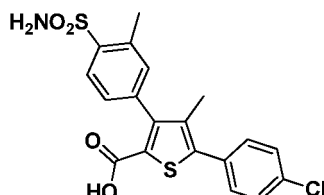
acetato de etilo (20 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 30 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,53 g, 76,8 %).

EM: m/z 450 (M+1)

- 5 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41-7,46 (m, 4H), 7,21-7,24 (m, 2H), 4,88 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 4,17 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,19 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Etapa -4: ácido 5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(3-metil-4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico. (41 d)

10



Se suspendió 5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(3-metil-4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (41c, 0,6 g, 1,33 $^\circ$ mmol) en etanol (20 ml) y se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,1 g, 2,66 $^\circ$ mmol) en agua (2 ml) al mismo a 25 $^\circ\text{C}$. Después, la mezcla de reacción se calentó a 75 $^\circ\text{C}$ con agitación durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo obtenido de este modo se diluyó con agua (5 ml) y la mezcla se enfrió usando un baño de hielo. A la mezcla enfriada se le añadió HCl acuoso al 10 % para llevar el pH de la mezcla entre aproximadamente 5 y 6. La mezcla se extrajo después con acetato de etilo (35 ml, 2 veces). Después, la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evaporó de la capa orgánica seca a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,53 g, 94 %).

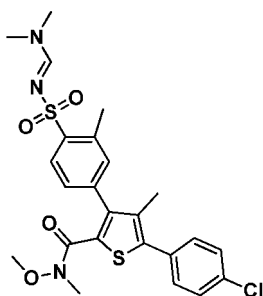
15

EM: m/z 422 (M+1)

RMN ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 12,52 (s a-intercambio con D_2O , 1H), 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,54-7,58 (m, 4H), 7,46 (s a-intercambios con D_2O , 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

20

- 25 Etapa 5: 5-(4-clorofenil)-3-(4-(*N*-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)-3-metilfenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida (41e)



Se añadió cloruro de oxalilo (0,47 g, 0,32 ml, 3,7 $^\circ$ mmol) gota a gota a una solución de ácido 5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(3-metil-4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxílico (41d, 0,52 g, 1,23 $^\circ$ mmol) en una mezcla de diclorometano (20 ml) y DMF (0,18 g, 0,19 ml, 2,46 $^\circ$ mmol) a 0 $^\circ\text{C}$. Se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h en una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se disolvió en diclorometano seco (20 ml) y se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$. A la solución enfriada obtenida de este modo después se le añadió trietilamina (0,74 g, 1,03 ml, 7,39 $^\circ$ mmol), seguida después de la adición de clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (0,24 g, 2,46 $^\circ$ mmol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y la mezcla obtenida de este modo se lavó con agua (10 ml, 2 veces). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando metanol al 0,8 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título (0,34 g, 53 %).

30

35

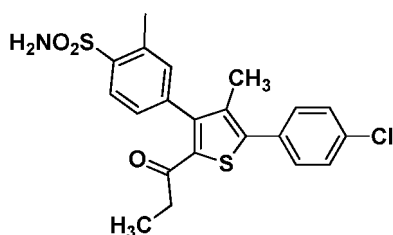
40

EM: m/z 520 (M+1)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43-7,44 (m, 4H), 7,15-7,19 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

45

Etapa 6: 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)-2-metilbencenosulfonamida. (Compuesto 41)

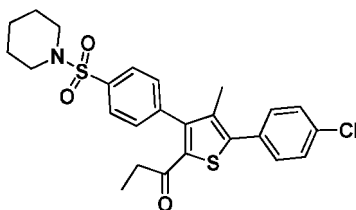


Se añadió reactivo de Grignard (bromuro de etil magnesio, 0,42 g, 3,17 ml de solución 1 M en THF, 3,17^ommol) gota a gota a una solución agitada de (5-(4-clorofenil)-3-(4-(N-((dimetilamino)metileno)sulfamoyl)-3-metilfenil)-N-metoxi-N,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida (41e, 0,33 g, 0,63^ommol) en THF anhidro (20 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó después de aproximadamente 70 °C a 75 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió después a 0 °C. La mezcla de reacción enfriada se inactivó mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y la mezcla después se extrajo con acetato de etilo (30 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó de la capa orgánica seca a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después por HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (0,05 g, 18,1 %).

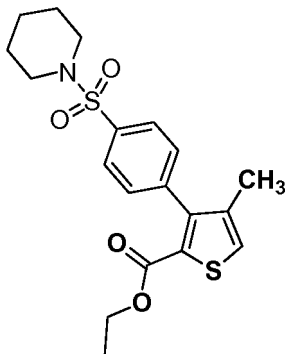
EM: m/z 434 (M+1)

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56-7,59 (m, 4H), 7,51 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 7,35-7,38 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,32 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 15: Preparación de 1-(5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)tiofeno-2-il)propan-1-ona (Compuesto 48).



Etapas 1: 4-metil-3-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (48a)

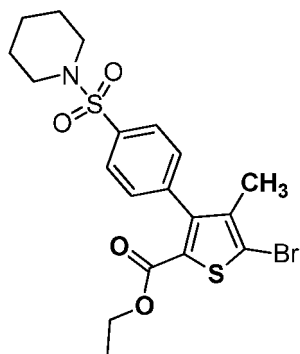


Se añadieron ácido (4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)borónico (preparado de acuerdo con el procedimiento presentado en el documento US20060258670, 4,41 g, 16,38^ommol) y carbonato de potasio (5,15 g, 37,2^ommol) a una suspensión agitada de 3-bromo-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (7a, 3,5 g, 14,89^ommol) en una mezcla de 100 ml de etanol y 30 ml de tolueno en un tubo en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente (25 °C). Se purgó nitrógeno a esta suspensión durante 15 minutos a temperatura ambiente (25 °C). A la mezcla de reacción después se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,86 g, 0,74^ommol) a una temperatura de aproximadamente 25 °C y el tubo se selló. La mezcla de reacción se agitó después a 105 °C durante 15 horas. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo (50 ml, 2 veces). Después, la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 45 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (3,5 g, 62,0 %)

EM: m/z 394 (M+1)

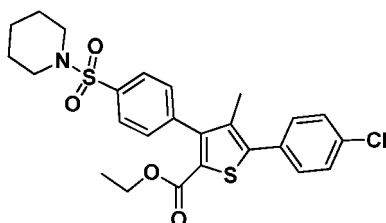
RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,06 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 4,2 Hz, 4H), 1,98 (s, 3H), 1,54-1,59 (m, 4H), 1,36-1,39 (m, 2H), 1,01 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapas 2: 5-bromo-4-metil-3-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (48b)



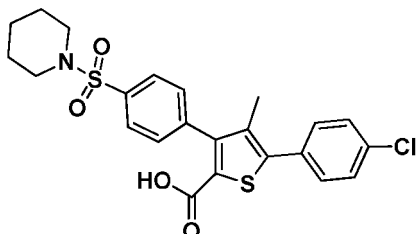
5 Preparado siguiendo el proceso proporcionado en el ejemplo 3 etapa 3 usando 48a como material de partida.
EM: m/z 473 (M+1)

Etapa 3: 5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo. (48c)



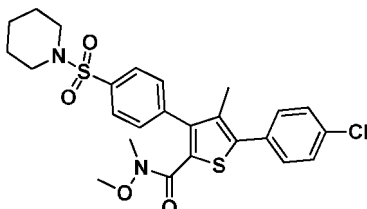
10 Preparado siguiendo el proceso proporcionado en el ejemplo 3 etapa 4, usando 48b y ácido (4-clorofenil)borónico como reactivos.
EM: m/z 504 (M+1)

15 Etapa 4: ácido 5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)tiofeno-2-carboxílico (48d)



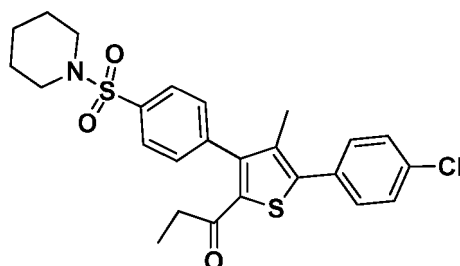
20 Preparado siguiendo el proceso proporcionado en el ejemplo 3 etapa 5 usando 48c como material de partida.
EM: m/z 476 (M+1).

Etapa 3: 5-(4-clorofenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetil-3-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)tiofeno 2-carboxamida (48e)



25 Preparado siguiendo el proceso proporcionado en el ejemplo 3 etapa 6 usando 48d como material de partida
EM: m/z 519 (M+1)

30 Etapa 4: 1-(5-(4 clorofenil)-4-metil-3-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)tiofen-2-il)propan-1-ona (compuesto 48)



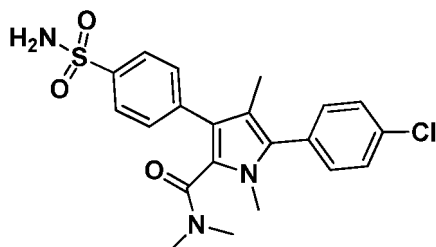
Preparado siguiendo el proceso proporcionado en el ejemplo 3 etapa 7 usando 48e como material de partida.

EM: m/z 488 (M+1).

5 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (m, 4H), 2,94 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,30 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,52-1,55 (m, 4H), 1,36-1,38 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 16: Preparación de 5-(4-clorofenil)-N,N,1,4-tetrametil-3-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-2-carboxilamida. (Compuesto 50)

10



A una solución agitada de ácido 5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (49e, 1,00 g, 2,47^ommol) en DMF (15 ml) se le añadió HOBt (0,41 g, 2,72^ommol) a temperatura ambiente, seguido después de la adición de clorhidrato de dimetilamina (0,40 g, 4,94^ommol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y a la mezcla enfriada de reacción se le añadieron EDC (0,71 g, 3,70^ommol) y trietilamina (1,00 g, 1,37 ml, 9,88^ommol). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (100 ml) al residuo obtenido de este modo. Después, la mezcla obtenida de este modo se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) seguida de lavado con salmuera (20 ml). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica seca se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 90 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,94 g, 88,1 %).

15

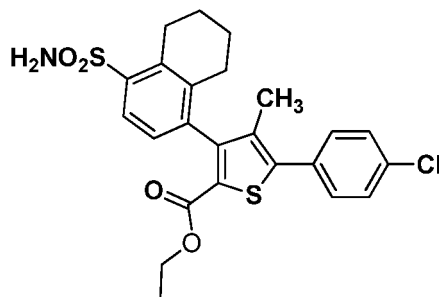
20

EM: m/z 432 (M+1)

25 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (s a-intercambio con D₂O, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

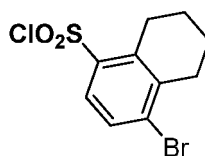
Ejemplo 17: Preparación de 5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)tiofeno-2-carboxilato de etilo (Compuesto 59)

30



Etapla 1: cloruro de 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-sulfonilo (59a)

35

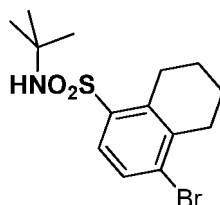


Se añadió ácido clorosulfónico (13,80 g, 7,93 ml, 118,00°mmol) gota a gota a una solución agitada de 5-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (preparado de acuerdo con el procedimiento publicado en la bibliografía, documento W02004/792, 10,0 g, 47,4°mmol) en 50 ml de cloroformo a 0 °C. Después, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a aproximadamente 25 °C y se agitó a la misma temperatura durante 45 min. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se vertió después en hielo-agua (50 ml) y la mezcla obtenida de este modo se extrajo con cloroformo (150 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (12,0 g, 81,6 %), que se llevó a la siguiente etapa tal cual sin purificación adicional.

EM: m/z 310 (M+1)

10 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,72-7,81 (m, 4H), 1,83-1,89 (m, 4H).

Etapa 2: 4-bromo-*N*-(*tert*-butil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-sulfonamida (59b)

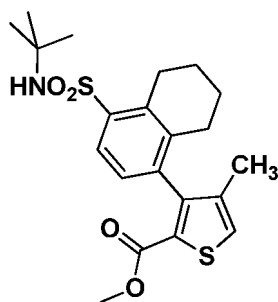


15 Se añadió *tert*-butil amina [8,5 g, 12,32 ml, 116,0°mmol] gota a gota a una suspensión agitada de cloruro de 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-sulfonilo (59a, 12,0 g, 38,8°mmol) en 150 ml de tetrahidrofurano a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó después a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla obtenida de este modo se extrajo con acetato de etilo (150 ml, 2 veces). Después, la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y la capa orgánica seca se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 15 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (2,34 g, 17,4 %).

EM: m/z 347 (M+1)

25 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,53 (s a-intercambio con D_2O , 1H), 2,76-7,83 (m, 4H), 1,80-1,85 (m, 4H), 1,22 (s, 9H).

Etapa 3: 3-(4-(*N*-(*tert*-butil)sulfamoil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-4-metil-tiofeno-2-carboxilato de metilo (59c)

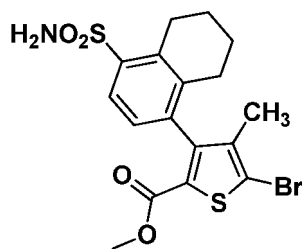


30 Se añadieron 4-bromo-*N*-(*tert*-butil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-sulfonamida (59b, 1,35 g, 3,90°mmol) y fosfato de potasio (0,75 g, 3,54°mmol) a una suspensión agitada de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento publicado en la bibliografía, *J. Org. Chem.*, 2010, 75, 3855-3858, 1,0 g, 3,54°mmol) en una mezcla de 20 ml de THF y 4 ml de agua en un tubo en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). Se purgó nitrógeno gaseoso a esta suspensión durante 15 minutos a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). Después, se añadieron a la mezcla de reacción de trifenilfosfina (0,028 g, 0,10°mmol) y acetato de paladio (II) (0,016 g, 0,07°mmol) a 25 °C y el tubo se selló. La mezcla de reacción se agitó después a aproximadamente 75 °C durante 20 horas. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se filtró y la torta obtenida se lavó con acetato de etilo (30 ml, 2 veces). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 30 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,11 g, 7,7 %)

EM: m/z 422 (M+1)

45 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,43 (s a-intercambios con D_2O , 1H), 3,66 (s, 3H), 3,23 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,21-2,43 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,69-1,81 (m, 4H), 1,27 (s, 9H).

Etapa 4: 5-bromo-4-metil-3-(4-sulfamoil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (59d)

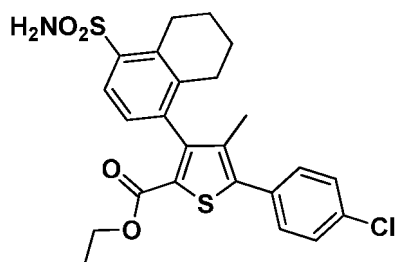


Se añadió bromo (0,045 g, 0,015 ml, 0,28°mmol) gota a gota a una suspensión agitada de 3-(4-(N-(*terc*-butil)sulfamoil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-4-metilthiopheno-2-carboxilato de metilo (59c, 0,10 g, 0,24°mmol) en 15 ml de diclorometano a una temperatura de aproximadamente 0 °C. La mezcla de reacción se agitó después a aproximadamente 25 °C durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. Después, la mezcla de reacción se concentró. Se añadieron 20 ml de diclorometano al residuo obtenido de este modo. La mezcla formada de este modo se lavó con agua (10 ml, 2 veces), salmuera (10 ml, 1 vez) y la capa orgánica obtenida de este modo se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica seca se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,08 g, 67,4 %)

EM: m/z 445 (M+1)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,43 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,22-3,28 (m, 2H), 2,24-2,46 (m, 2H), 1,69-1,82 (m, 7H).

Etapa 5: 5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)tiopheno-2-carboxilato de etilo (Compuesto 59)

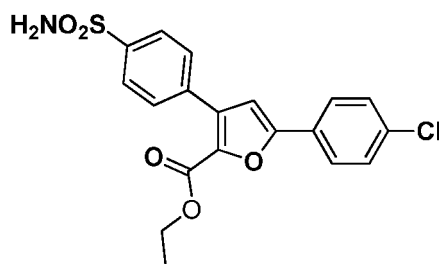


Se añadieron ácido (4-clorofenil)borónico [0,027 g, 0,17°mmol] y carbonato de potasio (0,043 g, 0,31°mmol) a una solución de 5-bromo-4-metil-3-(4-sulfamoil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)tiopheno-2-carboxilato de metilo (59d, 0,07 g, 0,16°mmol) en una mezcla de 1 ml de tolueno y 4 ml de etanol a 25 °C. Se hizo burbujear nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. A la mezcla de reacción después se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,009 g, 0,008°mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de aproximadamente 95 °C a aproximadamente 100 °C durante 3 horas con agitación. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió después a 25 °C y se filtró a través de celite, la torta de celite se lavó con 10 ml de acetato de etilo. El filtrado combinado obtenido de este modo se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 30 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,027 g, 35,0 %).

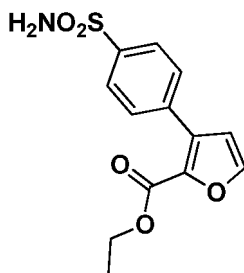
EM: m/z 490 (M+1)

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 (s, 4H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,31 (s a-intercambio con D₂O, 2H), 4,10-4,20 (m, 2H), 3,25-3,28 (m, 2H), 2,51-2,57 (m, 1H), 2,31-2,37 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 7H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 18: Preparación de 5-(4-clorofenil)-3-(4-sulfamoilfenil)furan-2-carboxilato de etilo (Compuesto 60)

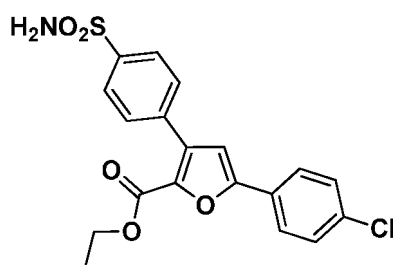


Etapla 1: 3-(4-sulfamoilfenil)furan-2-carboxilato de etilo (60a)



- 5 Se añadieron ácido(4-sulfamoilfenil)borónico (1,76 g, 8,77^ommol) y carbonato de potasio (2,52 g, 18,26^ommol) a una suspensión agitada de 3-bromofuran-2-carboxilato de etilo (preparado de acuerdo con el procedimiento publicado en la bibliografía, documento EP1489077A1 2004, 1,6 g, 7,30^ommol) en una mezcla de 80 ml de etanol y 20 ml de tolueno (80 ml:20 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente (25 °C) en un tubo. Se purgó nitrógeno gaseoso a la suspensión durante 15 minutos a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). Después, a la mezcla de reacción se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,422 g, 0,365^ommol) a 25 °C y el tubo se selló. Después, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). Después, la capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto en forma de semisólido (11,2 g), que después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (1,2 g, 55,60 %).
- 10 EM: *m/z* 296 (M+1)
 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 2,0 Hz 1H), 6,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,85 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 4,35 (c, *J* = 2H 7,2 Hz), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

20 Etapla 2: 5-(4-clorofenil)-3-(4-sulfamoilfenil)furan-2-carboxilato de etilo (compuesto 60)



- 25 Se añadieron 1-bromo-4-clorobenceno (0,214 g, 1,11^ommol) y acetato de potasio (0,199 g, 2,03^ommol) a una solución de 3-(4-sulfamoilfenil)furan-2-carboxilato de etilo (60a, 0,3 g, 1,01^ommol) en dimetilacetamida (5 ml) a 25 °C en un tubo. Se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. Después, a la mezcla de reacción se le añadió acetato de paladio (II) (0,023 g, 0,102^ommol) en atmósfera de nitrógeno y el tubo se selló. Después, la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 20 horas con agitación. El progreso de la reacción se controló mediante CCF. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Después, la solución obtenida de este modo se lavó con agua (10 ml, 2 veces), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó después mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,040 g, 9,70 %).
- 30 EM: *m/z* 406 (M+1)
 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,75-7,77 (m, 4H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,2 (s a-intercambios con D₂O, 2H), 4,35 (c, *J* = 7,2 Hz 2H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 19: Exploración farmacológica

- 40 Los compuestos se ensayaron en un ensayo cinético celular en tiempo real en células IMR-32 humanas con expresión nativa de α7nAChR. El aumento de los niveles intracelulares de Ca²⁺ se midió en un lector de placas de formación de imágenes fluorométrico (FLIPR). Las soluciones de compuestos de ensayo y agonistas se hicieron en tampón de ensayo (HBSS, pH 7,4, HEPES 20^omM y CaCl₂ 10^omM). Brevemente, las células se sembraron en microplacas de 96 pocillos de fondo transparente con paredes recubiertas de Poli-D-Lisina a una densidad de 80000 a 100000 células/pocillo y se incubaron a 37 °C/5 % de CO₂ durante 40 a 48 h antes del experimento. Para reevaluar la potenciación de la respuesta agonista mediada por el compuesto, el medio de crecimiento se retiró de los pocillos y se añadieron a los pocillos 200 μl de colorante FLIPR calcio 4 (Molecular Devices), reconstituido en tampón de ensayo. Después de la carga de colorante, las microplacas se incubaron durante 30 min a 37 °C y 30 min a temperatura ambiente y después se transfirieron directamente al FLIPR. Los niveles basales de fluorescencia se

controlaron durante los primeros 10 a 30 s, seguido de la adición de 25 μ l de solución de compuesto de ensayo y el posterior seguimiento de los cambios en la fluorescencia durante un máximo de 10 minutos. A esto le siguió la adición de 25 μ l de solución de agonista (PNU-282987, 10 $^{\circ}$ μ M) y la medición de la fluorescencia durante 4 min. (Faghiih R. *et al.*, 2009, *J. Med. Chem.*, 52, 3377-84.)

5 El incremento de la respuesta agonista en número de veces inducido por el compuesto (número de veces de actividad MAP) se calcula dividiendo el efecto máximo (fluorescencia Max-Min) obtenido con compuesto de ensayo en presencia de agonista por el efecto agonista solo. La CE₅₀ del compuesto se calculó usando el software GraphPad Prism versión 5.0, mediante el trazado de las concentraciones del compuesto frente al número de veces de actividad MAP.

10 Incremento de actividad en número de veces a una concentración de 1 μ M: los compuestos con actividad por debajo de 5 veces se agrupan como A, los compuestos con actividad entre 5,1 veces y 15 veces se agrupan como B y los compuestos con actividad por encima de 15 veces se agrupan como C.

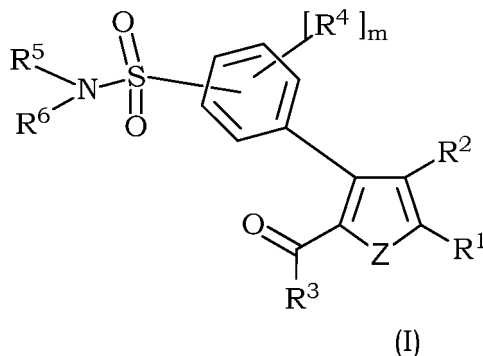
15 La siguiente tabla 1 proporciona la actividad de los compuestos de la presente invención.

Tabla 1

Ex. n.º	Activación en número de veces a conc. 1 μ M (Grupo)	Compuesto n.º
1	A	2, 3, 11, 13, 14, 15, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42, 43, 48, 50, 52, 53, 54, 57, 58
2	B	4, 5, 8, 9, 18, 19, 30, 40, 51, 55, 56,
3	C	1, 6, 7, 10, 12, 16, 44, 49,

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables,



en el que, en el compuesto de fórmula I,

- Z se selecciona entre el grupo que consiste en -S-, -O- y -N(R^a)-;
- R^a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido;
- R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido;
- R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, halógeno, perhaloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, ciano, nitro, (R⁷)(R⁸)N-, R^{7a}C(=O)N(R⁷)-, (R⁷)(R⁸)NC(=A¹)N(R⁹)-, R^{7a}OC(=O)NR⁹-, R^{7a}SO₂N(R⁸)-, R^{7a}A¹- y R^{7a}C(=O)-;
- R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que cada uno de dichos cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido está opcionalmente anillado u opcionalmente unido, (R⁷)(R⁸)N-, (R⁷)N(OR⁸)- y R^{7a}A¹-;
- [R⁴]_m es la repetición 'm' veces de los grupos 'R⁴', cada R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, R^{7a}C(=O)-, R^{7a}SO₂-, R^{7a}A¹-, (R^{7a})C(=O)N(R⁹)-, (R⁷)(R⁸)N-, (R⁷)(R⁸)NC(=A¹)N(R⁹)-; en la que m = 0 a 3; o dos grupos R⁴ y los átomos de carbono a los que están unidos forman juntos un sistema cíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos/grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -N-, -S-, -O-, -C(=O)- y -C(=S)-;
- R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, R^{7a}C(=O)-, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillos heterocíclico saturado/insaturado opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros que contiene uno a tres heteroátomos/grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -S-, -N-, -O-, -C(=O)- y -C(=S)-;
- en la que R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido;
- A¹ se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;
- R^{7a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido,

en el que,

- la expresión "alquilo opcionalmente sustituido", significa un grupo alquilo no sustituido o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, R^{10a}SO₂-, R^{10a}A¹-, R^{10a}OC(=O)-, R^{10a}C(=O)O-, (R¹⁰)(H)NC(=O)-, (R¹⁰)(alquil)NC(=O)-, R^{10a}C(=O)N(H)-, (R¹⁰)(H)N-, (R¹⁰)(alquil)N-, (R¹⁰)(H)NC(=A¹)N(H)- y (R¹⁰)(alquil)NC(=A¹)N(H)-;
- la expresión "alqueno opcionalmente sustituido", significa un grupo alqueno no sustituido o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, R^{10a}SO₂-, R^{10a}A¹-, R^{10a}OC(=O)-, R^{10a}C(=O)O-, (R¹⁰)(H)NC(=O)-, (R¹⁰)(alquil)NC(=O)-,

- $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(alquil)N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ y $(R^{10})(alquil)NC(=A^1)N(H)-$;
 la expresión "alquinilo opcionalmente sustituido", significa un grupo alquinilo no sustituido o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(alquil)NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(alquil)N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ y $(R^{10})(alquil)NC(=A^1)N(H)-$;
 la expresión "heteroalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroalquilo no sustituido o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo y cicloalquilo;
 la expresión "cicloalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo cicloalquilo no sustituido o sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, $R^{10a}C(=O)-$, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(alquil)NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(alquil)N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ y $(R^{10})(alquil)NC(=A^1)N(H)-$;
 la expresión "arilo opcionalmente sustituido" significa (i) un grupo arilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_1 a C_6 , alquenilo C_2 a C_6 , alquinilo C_2 a C_6 , cicloalquilo C_3 a C_6 , perhaloalquilo C_1 a C_6 , alquil-O-, alquenil-O-, alquil-O-, perhaloalquil-O-, alquil-N(alquilo)-, alquil-N(H)-, H_2N- , alquil-SO₂-, perhaloalquil-SO₂-, alquil-C(=O)N(alquil)-, alquil-C(=O)N(H)-, alquil-N(alquil)C(=O)-, alquil-N(H)C(=O)-, $H_2NC(=O)-$, alquil-N(alquil)SO₂-, alquil-N(H)SO₂-, H_2NSO_2- , heterociclo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, en el que dicho heterociclo de 3 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo o alquil-C(=O)- o (ii) dicho anillo de arilo no sustituido o sustituido opcionalmente condensado con un anillo de cicloalcano o un anillo de heterociclo que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre S, O, N, a través de un enlace, en el que dicho anillo de cicloalcano o anillo de heterociclo está opcionalmente sustituido con oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo o alquilo-C(=O)-;
 la expresión "heterociclilo opcionalmente sustituido" significa un grupo (i) heterociclilo no sustituido o sustituido en los carbonos del anillo con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, $R^{10}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(alquil)NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(alquil)N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ y $(R^{10})(alquil)NC(=A^1)N(H)-$; (ii) grupo heterociclilo opcionalmente sustituido en el nitrógeno o nitrógenos del anillo con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, $R^{10a}C(=O)-$, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(alquil)NC(=O)-$ y arilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano o nitro;
 la expresión "heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_1 a C_6 , alquenilo C_2 a C_6 , alquinilo C_2 a C_6 , cicloalquilo C_3 a C_6 , perhaloalquilo C_1 a C_6 , alquil-O-, alquenil-O-, alquil-O-, perhaloalquil-O-, alquil-N(alquilo)-, alquil-N(H)-, H_2N- , alquil-SO₂-, perhaloalquil-SO₂-, alquil-C(=O)N(alquilo)-, alquil-C(=O)N(H)-, alquil-N(alquil)C(=O)-, alquil-N(H)C(=O)-, $H_2NC(=O)-$, alquil-N(alquil)SO₂-, alquil-N(H)SO₂-, H_2NSO_2- y un heterociclo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, en la que el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquil alquenilo, alquinilo o alquil-C(=O)-;
 la expresión "sistema cíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido" significa el sistema cíclico de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, $R^{10a}C(=O)-$, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(alquil)NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(alquil)N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ y $(R^{10})(alquil)NC(=A^1)N(H)-$;
 la expresión "sistema de anillos heterocíclico saturado/insaturado opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros" significa el sistema de anillos heterocíclico saturado/insaturado de 3 a 10 miembros no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, $R^{10a}C(=O)-$, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(alquil)NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(alquil)N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ y $(R^{10})(alquil)NC(=A^1)N(H)-$;
 en las que R^{10} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo,
 y R^{10a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, perhaloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo.
2. El compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y $(R^7)(R^8)N-$.
3. El compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, R^7A^1- , $(R^7)(R^8)N-$ y $(R^7)N(OR^8)-$, más preferentemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, metoxi, etoxi, dimetilamino, N-metoxi-N-metil amino, N-(2-hidroxi etil)-N-propil amino, acetilaminometilo y piperidinilo.
4. El compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que los R^6 se seleccionan

independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o ambos y los R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillos heterocíclico saturado/insaturado opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos/grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -S-, -N-, -O-, -C(=O)- y -C(=S)-.

5 5. El compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que m es 0, 1 o 2 y R⁴ se selecciona o seleccionan entre el grupo o los grupos alquilo opcionalmente sustituidos, o dos R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un sistema cíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene
10 opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos/grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -N-, -S-, -O-, -C(=O)- y -C(=S)-.

15 6. El compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que m es 0, 1 o 2 y R⁴ se selecciona o seleccionan entre el grupo o los grupos metilo o dos R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo de seis miembros.

20 7. El compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R^a se selecciona entre hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido.

25 8. El compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido y (R⁷)(R⁸)N-; R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, R^aA¹-, (R⁷)(R⁸)N- y (R⁷)N(OR⁸)-; y los R⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o ambos y los R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillos heterocíclico saturado/insaturado opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos/grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -S-, -N-, -O-, -C(=O)- y -C(=S)-; m es 0, 1 o 2 y R⁴ se selecciona o
30 seleccionan entre el grupo o los grupos alquilo opcionalmente sustituidos, o dos R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un sistema cíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos/grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -N-, -S-, -O-, -C(=O)- y -C(=S)-; R^a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido.

35 9. El compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en piridilo, furanilo, indolilo, N-metilisoindolilo, benzofuranilo, piperazinilo, 4-(4-fluorofenil)piperazinilo, morfolinilo, indolinilo, 2-oxoindolinilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, benzopirranilo y fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, ciclopropilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metilo, etilo, dimetilamino, monometilamino, terc-butilo y 4-metilpiperazinilo; R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, dimetilamino y dimetilaminometilo; R³ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, metoxi, etoxi, dimetilamino, N-metoxi-N-metil amino, N-(2-hidroxi etil)-N-propil amino, acetilaminometilo y piperidinilo; y los R⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, o y los R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de piperidina; m es
40 0, 1 o 2, y R⁴ se selecciona entre grupos metilo o dos R⁴ junto con los átomos de carbono a los que están unidos formando un carbociclo de seis miembros; y R^a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo y ciclopropilmetilo.

50 10. El compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en 4-clorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-tolilo, 4-terc-butil fenilo, 4-dimetilaminofenilo, 3-fluorofenilo, fenilo, 4-etilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-4-metoxifenilo, piperazin-1-ilo, 4-(fluorofenil)piperazinilo, morfolino, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, furano-3-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, benzofuran-5-ilo, indolin-5-ilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo y 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo).

55 11. El compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que Z es S.

60 12. El compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

65 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
4-(5-(2-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
4-(5-(3-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.

- 4-(5-(4-fluorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(4-ciclopropilfenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(4-metil-2-propionil-5-(4-(trifluorometil)fenil)tiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(4-metoxifenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 5 4-(5-(4-etoxifenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(4-metil-2-propionil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)tiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(4-metil-2-propionil-5-(4-tolil)tiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(4-(*terc*-butil)fenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-((5-(4-dimetilamino)fenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 10 4-(5-(3-fluorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(4-metil-5-fenil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(3-etoxifenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(4-etilfenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 15 4-(5-(3,4-diclorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(2,4-diclorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(2,4-difluorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(4-metil-5-(piperazin-1-il)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 20 4-(5-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(4-metil-5-morfolino-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(4-metil-2-propionil-5-(piridin-4-il)tiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(4-metil-2-propionil-5-(piridin-3-il)tiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(furan-3-il)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 25 4-(5-(1*H*-indol-5-il)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(4-metil-5-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(benzofuran-5-il)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(indolin-5-il)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(4-metil-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 30 4-(5-(4-clorofenil)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(4-clorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 5-(4-clorofenil)-*N,N*,4-trimetil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofene-2-carboxamida.
 5-(4-clorofenil)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)tiofen-2-carboxamida.
 35 5-(4-clorofenil)-*N*-(2-hidroxi-etil)-4-metil-*N*-propil-3-(4-sulfamoil fenil)tiofen-2-carboxamida.
 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-(piperidin-1-carbonil)tiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(2-acetil-5-(4-clorofenil)-4-metiltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)-2-metilbenzenosulfonamida.
 4-metil-5-(2-oxoindolin-5-il)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo.
 40 4-metil-5-(2-oxoindolin-5-il)-3-(4-sulfamoilfenil)tiofeno-2-carboxilato de etilo.
 4-(4-metil-5-(4-metilaminofenil)-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)-*N,N*-dimetilbenzenosulfonamida.
 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)-*N*-metilbenzenosulfonamida.
 4-(5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2-propioniltiofen-3-il)benzenosulfonamida.
 45 1-(5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)tiofen-2-il)propan-1-ona.
 4-(5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)benzenosulfonamida.
 5-(4-clorofenil)-*N,N*,1,4-tetrametil-3-(4-sulfamoilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida.
 4-(5-(4-clorofenil)-1-etil-4-metil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(4-clorofenil)-1-(ciclopropilmetil)-4-metil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)benzenosulfonamida.
 50 4-(5-(4-clorofenil)-4-metil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(4-fluorofenil)-1,4-dimetil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(2-butiril-5-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)benzenosulfonamida.
 4-(5-(2,4-diclorofenil)-1,4-dimetil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)benzenosulfonamida.
 55 4-(5-(2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-1,4-dimetil-2-propionil-1*H*-pirrol-3-il)benzenosulfonamida.
 5-(4-clorofenil)-4-metil-3-(4-sulfamoil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)tiofeno-2-carboxilato de etilo;
 y
 5-(4-clorofenil)-3-(4-sulfamoilfenil)furan-2-carboxilato de etilo.
- 60 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para prevenir o tratar una enfermedad o sus síntomas o un trastorno mediados parcialmente o completamente por los receptores de acetilcolina nicotínicos, en el que el trastorno o afección o enfermedad se seleccionan entre el grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo leve, la demencia senil, la demencia vascular, la demencia de la
- 65

5 enfermedad de Parkinson, el trastorno de déficit de atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, la demencia asociada a cuerpos de Lewy, el complejo de demencia por SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada al síndrome de Down, la enfermedad de Huntington, los déficits cognitivos asociados al traumatismo craneoencefálico, el deterioro cognitivo asociado al ictus, la neuroprotección posterior al ictus, los déficits de estimulación cognitiva y sensitivomotora asociados a la esquizofrenia, los déficits cognitivos asociados al trastorno bipolar, los deterioros cognitivos asociados a la depresión, el dolor agudo, el dolor postquirúrgico o postoperatorio, el dolor crónico, la inflamación, el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, dejar de fumar, la necesidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociada a la cicatrización de heridas, la necesidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociada a la vascularización de injertos de piel y la falta de circulación, la artritis, la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la reservoritis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca, la periodontitis, la sarcoidosis, la pancreatitis, el rechazo al trasplante de órganos, la enfermedad inmunitaria aguda asociada al trasplante de órganos, la enfermedad inmunitaria crónica asociada al trasplante de órganos, el choque séptico, el síndrome del choque tóxico, el síndrome de la sepsis, la depresión y la espondilitis reumatoide.

15 15. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o sus síntomas o un trastorno mediados parcialmente o completamente por los receptores de acetilcolina nicotínicos, en el que el trastorno o afección o enfermedad se seleccionan entre el grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo leve, la demencia senil, la demencia vascular, la demencia de la enfermedad de Parkinson, el trastorno de déficit de atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, la demencia asociada a cuerpos de Lewy, el complejo de demencia por SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada al síndrome de Down, la enfermedad de Huntington, los déficits cognitivos asociados al traumatismo craneoencefálico, el deterioro cognitivo asociado al ictus, la neuroprotección posterior al ictus, los déficits de estimulación cognitiva y sensitivomotora asociados a la esquizofrenia, los déficits cognitivos asociados al trastorno bipolar, los deterioros cognitivos asociados a la depresión, el dolor agudo, el dolor postquirúrgico o postoperatorio, el dolor crónico, la inflamación, el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, dejar de fumar, la necesidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociada a la cicatrización de heridas, la necesidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociada a la vascularización de injertos de piel y la falta de circulación, la artritis, la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la reservoritis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca, la periodontitis, la sarcoidosis, la pancreatitis, el rechazo al trasplante de órganos, la enfermedad inmunitaria aguda asociada al trasplante de órganos, la enfermedad inmunitaria crónica asociada al trasplante de órganos, el choque séptico, el síndrome del choque tóxico, el síndrome de la sepsis, la depresión y la espondilitis reumatoide.