

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 516**

51 Int. Cl.:

**C07D 333/64** (2006.01)  
**C07D 333/66** (2006.01)  
**C07D 409/04** (2006.01)  
**C07D 409/10** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**A61K 31/381** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2014 PCT/US2014/015938**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014 WO14130310**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2014 E 14708992 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2958907**

54 Título: **Derivados de benzotiofeno y composiciones de los mismos como degradantes selectivos de los receptores de estrógeno**

30 Prioridad:

**19.02.2013 US 201361766439 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.06.2018**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BURKS, HEATHER ELIZABETH;  
DECHANTSREITER, MICHAEL A.;  
HE, GUO;  
NUNEZ, JILL;  
PEUKERT, STEFAN;  
SPRINGER, CLAYTON;  
SUN, YINGCHUAN;  
THOMSEN, NOEL MARIE-FRANCE;  
TRIA, GEORGE SCOTT y  
YU, BING**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 671 516 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 benzotiofeno y composiciones de los mismos como degradantes selectivos de los receptores de estrógeno.

Antecedentes

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones que son potentes antagonistas de la señalización de los receptores de estrógeno y degradantes selectivos de los receptores de estrógeno (SERDs). La invención proporciona además preparaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y compuestos para uso en el manejo de enfermedades o trastornos asociados con una actividad aberrante de los receptores de estrógenos.

## 10 Antecedentes de la invención

Los estrógenos tienen una función crítica en el desarrollo de los tejidos reproductivos femenino y masculino, y contribuyen al desarrollo y progreso de las enfermedades o los trastornos de los receptores de estrógeno, tales como cánceres de mama, de ovario, colon, próstata, endometrial y uterino. Las enfermedades positivas para los receptores de estrógenos (ER $\alpha$ ), tales como cáncer de mama, usualmente se tratan con un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (SERM) o con un inhibidor de aromatasa (AI). Aunque estas terapias han probado ser efectivas para reducir la incidencia o el progreso de cáncer de mama, algunos pacientes exhiben resistencia al tratamiento y progresan hasta cáncer metastásico de mama avanzado.

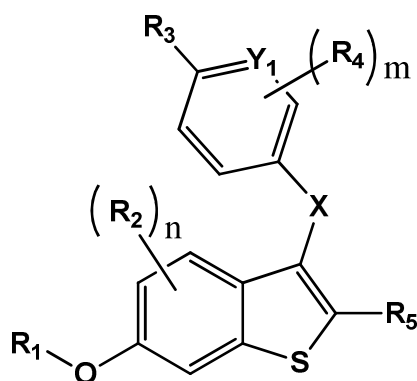
La resistencia al tratamiento resulta, en parte, a partir de la evolución de los tumores hasta un estado de hipersensibilidad a los bajos niveles de estrógeno (tratamiento con un inhibidor de aromatasa (AI)) o hasta el desarrollo de dependencia del antiestrógeno para la activación de la transcripción (tratamiento con un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (SERM)). Los degradantes selectivos de los receptores de estrógeno (SERDs) degradan el receptor, eliminando efectivamente la expresión del ER $\alpha$  y, al hacerlo de esta manera, circunvierten los mecanismos subyacentes de resistencia que se desarrollan a la monoterapia anti-endocrina. Además, los datos clínicos y preclínicos muestran que un número significativo de sendas de resistencia pueden ser circunvenidas mediante el uso de un antiestrógeno que exhiba actividad de degradante selectivo de los receptores de estrógeno (SERD).

Los compuestos de la presente invención, como los degradantes selectivos de los receptores de estrógeno (SERDs), se pueden utilizar como terapias para el tratamiento de las enfermedades o los trastornos de los receptores de estrógeno, por ejemplo, disfunción ovulatoria, cáncer uterino, cáncer endometrial, cáncer de ovario, endometriosis, osteoporosis, cáncer de próstata, hipertrofia prostática benigna, cáncer de mama positivo para el receptor de estrógeno (ER $\alpha$ ), en particular cáncer de mama positivo para el receptor de estrógeno (ER $\alpha$ ) que exhibe una resistencia *de novo* a los antiestrógenos e inhibidores de aromatasa existentes.

Kieser et al, J. Med. Chem. 2010, 53, 3320-3329 divulga la caracterización de las propiedades farmacóforas de nuevas SERD. Overk et al., ChemMedChem 2007, 2, 1520-1526, divulga relaciones de estructura-actividad para una familia de moduladores del receptor de estrógenos selectivos de benzotiofeno, que incluyen Raloxifeno y Arzoxifeno.

Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula I:



I

## ES 2 671 516 T3

en donde:

n se selecciona a partir de 0, 1 y 2;

m se selecciona a partir de 0, 1 y 2;

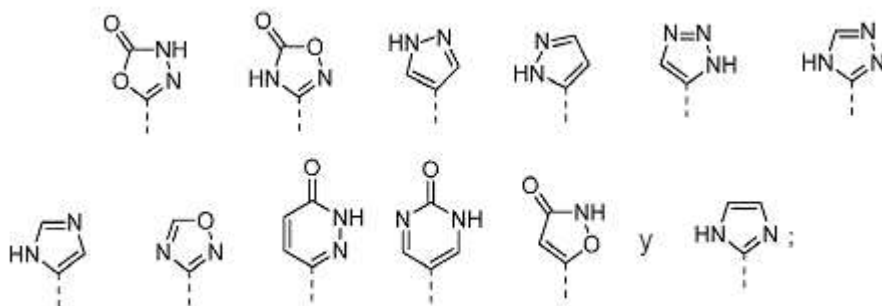
X se selecciona a partir de O y NR<sub>6</sub>; en donde R<sub>6</sub> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

5 Y<sub>1</sub> se selecciona a partir de N y CR<sub>7</sub>; en donde R<sub>7</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sub>1</sub> es hidrógeno;

R<sub>2</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno;

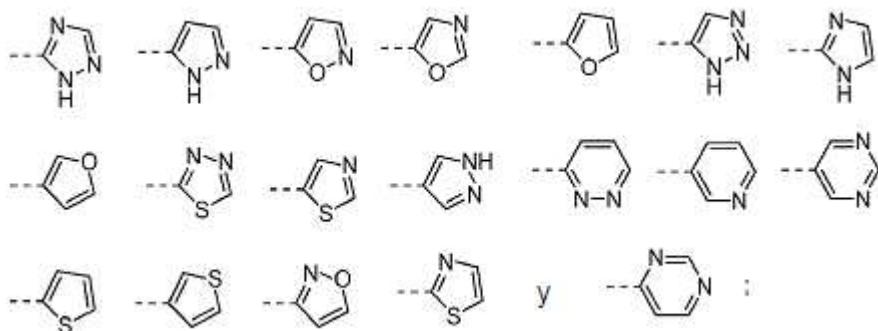
10 R<sub>3</sub> se selecciona a partir de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>8b</sub> y -CR<sub>8a</sub>=CR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>; en donde cada R<sub>8a</sub> se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, flúor y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R<sub>8b</sub> se selecciona a partir de -C(O)OR<sub>9a</sub>, -C(O)NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>, -C(O)NHR<sub>9a</sub>, -C(O)X<sub>2</sub>R<sub>9a</sub> y un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado a partir de:



15 en donde la línea punteada indica el punto de unión con -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o -CR<sub>8a</sub>=CR<sub>8a</sub> de R<sub>3</sub>; en donde X<sub>2</sub> es alqueno de 1 a 4 átomos de carbono; R<sub>9a</sub> y R<sub>9b</sub> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno y -X<sub>4</sub>R<sub>10</sub>; en donde X<sub>4</sub> se selecciona a partir de un enlace y alqueno de 1 a 3 átomos de carbono; y R<sub>10</sub> es un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos independientemente seleccionados a partir de O, N y S; en donde el heteroarilo de R<sub>8b</sub> está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

20 R<sub>4</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R<sub>5</sub> se selecciona a partir de arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado a partir de:



25 en donde la línea punteada indica el punto de unión con el núcleo de benzotiofeno; en donde este arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de R<sub>5</sub> está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados a partir de -X<sub>3</sub>-R<sub>5a</sub> y R<sub>5a</sub>; en donde X<sub>3</sub> es metileno; R<sub>5a</sub> se selecciona a partir de hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono

30

sustituido por halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{NR}_{11a}\text{R}_{11b}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11a}$ , cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y un anillo de 4 a 7 miembros saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene de uno a 4 heteroátomos o grupos seleccionados a partir de O, NH, C(O), y S(O)<sub>0-2</sub>; en donde R<sub>11a</sub> y R<sub>11b</sub> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o R<sub>11a</sub> y R<sub>11b</sub> junto con el nitrógeno con el que están ambos unidos, forman un anillo saturado de 4 a 7 miembros que contiene otro heteroátomo o grupo seleccionado a partir de O, NH, y S(O)<sub>0-2</sub>; en donde el anillo de 4 a 7 miembros de R<sub>5a</sub> puede estar insustituido o sustituido con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual contiene un compuesto de la fórmula I o un derivado de N-óxido, tautómero, los isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad en un animal en donde una combinación de un antagonista selectivo de los receptores de estrógeno y un degradante de los receptores de estrógeno pueda prevenir, inhibir, o disminuir la patología y/o sintomatología de las enfermedades, cuyo compuesto comprende administrar al animal, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o un derivado de N-óxido, los isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

#### Definiciones

Los términos generales utilizados anteriormente en la presente, y más adelante en la presente, de preferencia tienen, dentro del contexto de esta divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera, en donde los términos más generales, dondequiera que se utilicen, independientemente unos de otros, pueden ser reemplazados por definiciones más específicas o pueden permanecer, por consiguiente, definiendo realizaciones más detalladas de la invención:

"Alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo completamente saturado ramificado o no ramificado que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, alquilo se refiere a las fracciones de hidrocarburo que tienen de 1 a 7 átomos de carbono (alquilo C<sub>1-7</sub>), o de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C<sub>1-4</sub>). Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metilhexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, heptilo normal, octilo normal, nonilo normal, decilo normal, y similares. Un alquilo sustituido es un grupo alquilo que contiene uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir de los grupos halógeno, hidroxilo, o alcoxilo. Alquilo sustituido por halógeno y alcoxilo sustituido por halógeno, puede ser de cadena recta o ramificada e incluye metoxilo, etoxilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, pentafluoro-etilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, y similares.

"Ariilo" significa un ensamble de anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene de seis a diez átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, ariilo puede ser fenilo o naftilo, de preferencia fenilo. "Ariileno" significa un radical divalente derivado a partir de un grupo ariilo.

"Heteroarilo" es como se define para ariilo anteriormente, en donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono es de un mínimo de 5 miembros como se indica por los átomos de carbono, pero estos átomos de carbono pueden ser reemplazados por un heteroátomo. En consecuencia, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzo-furanilo, benzo-piranilo, benzo-tiopiranilo, benzo-[1,3]-dioxol, imidazolilo, benzo-imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc.

"Cicloalquilo" significa un ensamble de anillo monocíclico, bicíclico fusionado, o policíclico puenteado saturado o parcialmente insaturado que contiene el número indicado de átomos en el anillo. Por ejemplo, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

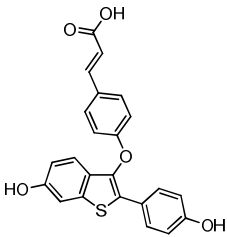
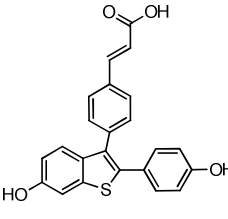
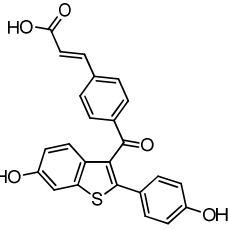
"Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como se define en esta solicitud, en el entendido de que uno o más de los átomos de carbono indicados en el anillo, son reemplazados por una fracción seleccionada a partir de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-, en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, como se utiliza en esta solicitud para describir los compuestos de la invención incluye morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4.5]-dec-8-ilo, tiomorfolino, sulfano-morfolino, sulfono-morfolino, etc.

"Halógeno" (o halo) de preferencia representa cloro o flúor, pero también puede ser bromo o yodo.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener diferentes formas isoméricas. Por ejemplo, cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R), (S), o (R,S), de preferencia en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en un doble enlace, o en especial en un anillo, pueden estar presentes en la forma cis (= Z-) o trans (= E-). Los compuestos, por lo tanto, pueden estar presentes como mezclas de isómeros o de preferencia como los isómeros puros, de preferencia como los diaestereómeros puros o los enantiómeros puros.

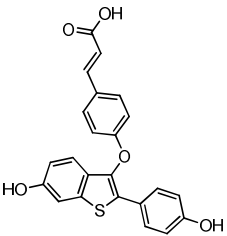
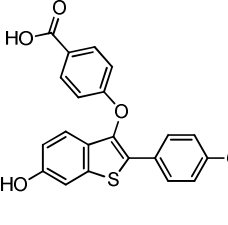
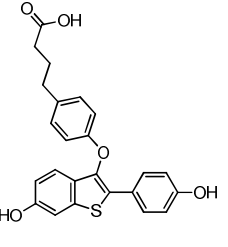
## ES 2 671 516 T3

Los compuestos de la fórmula I tienen X definido como seleccionado a partir de O y NR<sub>6</sub>; en donde R<sub>6</sub> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Se sabe que otros grupos, tales como un enlace o carbonilo en la posición X son perjudiciales para la actividad del antagonista (IC<sub>50</sub> MCF7 μM), y la degradación potencial (porcentaje de ER restante) de los compuestos. Compare los siguientes:

Estructura			
IC <sub>50</sub> MCF7 μM	0.748	>10	>10
Porcentaje de ER restante	41	76	60

5

Los compuestos de la fórmula I tienen R<sub>3</sub> definido como seleccionado a partir de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>8b</sub> y -CR<sub>8a</sub>=CR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>. Se sabe que, por ejemplo, en donde cada R<sub>8a</sub> y R<sub>8b</sub> es hidrógeno, un orden de enlace más corto o más largo entre el fenilo y -C(O)OH es perjudicial para la actividad del antagonista (IC<sub>50</sub> MCF7 μM), y la degradación potencial (porcentaje de ER restante) de los compuestos. Compare los siguientes:

Estructura			
SERD IC <sub>50</sub> MCF7 μM	0.748	10	10
Porcentaje de ER restante	41	57	55

10

Cuando se utiliza la forma plural (por ejemplo, los compuestos, las sales), ésta incluye al singular (por ejemplo, un solo compuesto, una sola sal). "Un compuesto" no excluye que esté presente (por ejemplo, en una formulación farmacéutica) más de un compuesto de la fórmula I (o una sal del mismo), representando el "un" meramente el artículo indefinido. Por consiguiente, "un" de preferencia se puede leer como "uno o más", menos preferiblemente de una manera alternativa como "uno".

15

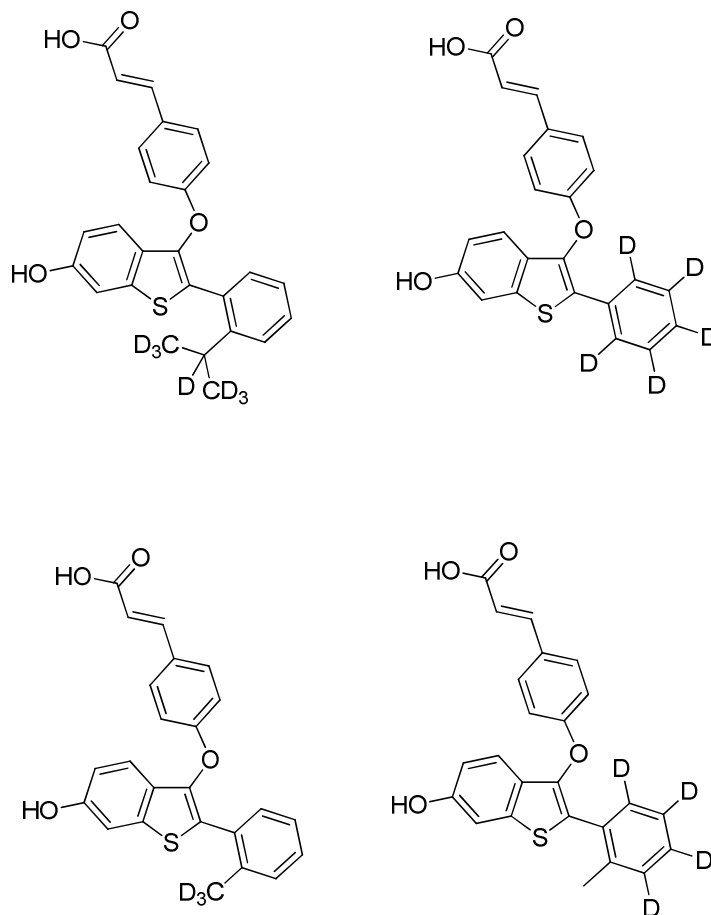
Siempre que se mencione un compuesto o los compuestos de la fórmula I, esto también pretende incluir además los N-óxidos de estos compuestos y/o los tautómeros de los mismos.

El término "y/o un N-óxido del mismo, un tautómero del mismo y/o una sal (de preferencia farmacéuticamente aceptable) del mismo" en especial significa que un compuesto de la fórmula I puede estar presente como tal o en mezcla con su N-óxido, como tautómero (por ejemplo, debido al tautomerismo de ceto-enol, lactama-lactima, amida-

20

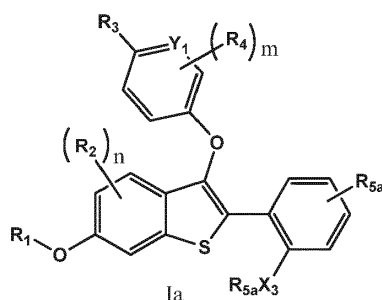
ácido imídico o enamina-imina) o en (por ejemplo, reacción de equivalencia causada) mezcla con su tautómero, o como una sal del compuesto de la fórmula I y/o cualquiera de estas formas o las mezclas de dos o más de estas formas.

5 La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una variación isotópica de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se define como una en donde al menos un átomo es reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención y en las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen, pero no se limitan a, los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  y  $^{123}\text{I}$ . Ciertas variaciones isotópicas de los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, aquéllas en donde se incorpora un isótopo radioactivo, tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o de sustratos en el tejido. En los ejemplos particulares, los isótopos  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$  se pueden utilizar por su facilidad de preparación y detectabilidad. En otros ejemplos, la sustitución con isótopos, tales como  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, tal como una mayor vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar en términos generales mediante los procedimientos convencionales utilizando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden existir en una forma deuterada como se muestra a continuación:



#### Descripción de las realizaciones preferidas

25 La presente invención se refiere a degradantes selectivos de los receptores de estrógeno. En una realización, con respecto a los compuestos de la fórmula I, están los compuestos de la fórmula Ia:



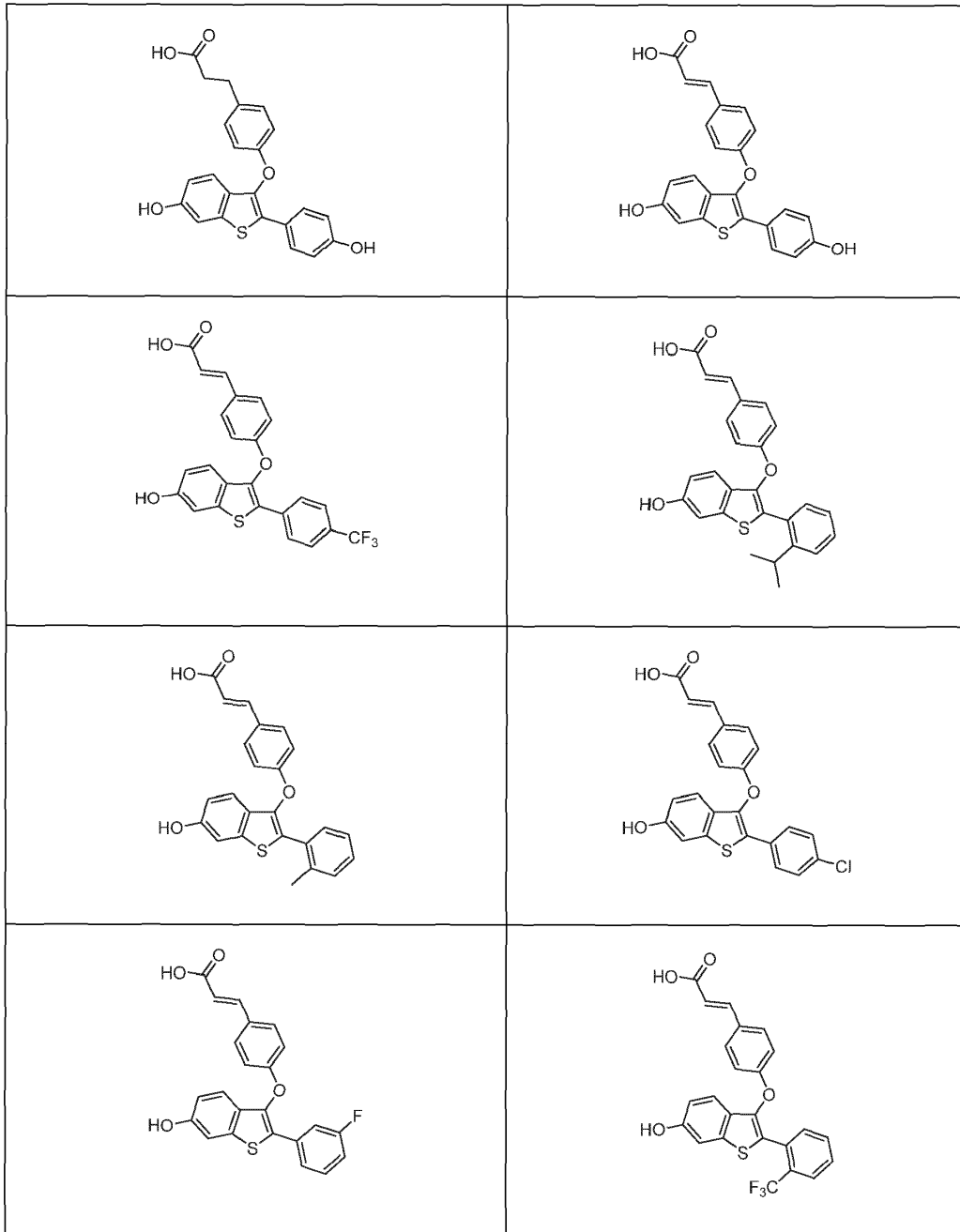
en donde: n se selecciona a partir de 0, 1 y 2; m se selecciona a partir de 0, 1 y 2; Y<sub>1</sub> se selecciona a partir de N y CR<sub>7</sub>; en donde R<sub>7</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R<sub>1</sub> es hidrógeno; R<sub>2</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno; R<sub>3</sub> se selecciona a partir de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>8b</sub> y -CR<sub>8a</sub>=CR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>; en donde cada R<sub>8a</sub> se selecciona independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R<sub>8b</sub> se selecciona a partir de -C(O)OR<sub>9a</sub>, -C(O)NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>, -C(O)NHOR<sub>9a</sub>, -C(O)X<sub>2</sub>R<sub>9a</sub>, 1,3,4-oxadiazolilo, 4H-1,2,4-triazolilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-oxo-pirimidinilo e imidazolilo; en donde X<sub>2</sub> es alquileo de 1 a 4 átomos de carbono; R<sub>9a</sub> y R<sub>9b</sub> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno y -X<sub>4</sub>R<sub>10</sub>; en donde X<sub>4</sub> se selecciona a partir de un enlace y alquileo de 1 a 3 átomos de carbono; y R<sub>10</sub> es un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos independientemente seleccionados a partir de O, N y S; en donde dicho 1,3,4-oxadiazolilo, 4H-1,2,4-triazolilo, 2-oxo-pirimidinilo o imidazolilo de R<sub>8b</sub> está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; R<sub>4</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y cada R<sub>5a</sub> se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, -NR<sub>11a</sub>R<sub>11b</sub>, -C(O)R<sub>11a</sub> y un anillo de 4 a 7 miembros saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene de uno a 4 heteroátomos o grupos seleccionados a partir de O, NH, C(O), y S(O)<sub>0-2</sub>; en donde R<sub>11a</sub> y R<sub>11b</sub> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; en donde dicho anillo de 4 a 7 miembros de R<sub>5a</sub> puede estar insustituido o sustituido con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; X<sub>3</sub> se selecciona a partir de un enlace y metileno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización adicional, R<sub>3</sub> se selecciona a partir de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>8b</sub> y -CR<sub>8a</sub>=CR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>; en donde cada R<sub>8a</sub> se selecciona independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R<sub>8b</sub> se selecciona a partir de -C(O)OR<sub>9a</sub>, -C(O)NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>, -C(O)NHOR<sub>9a</sub> y -C(O)X<sub>2</sub>R<sub>9a</sub>; en donde X<sub>2</sub> es alquileo de 1 a 4 átomos de carbono; R<sub>9a</sub> y R<sub>9b</sub> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno y morfolin-etilo.

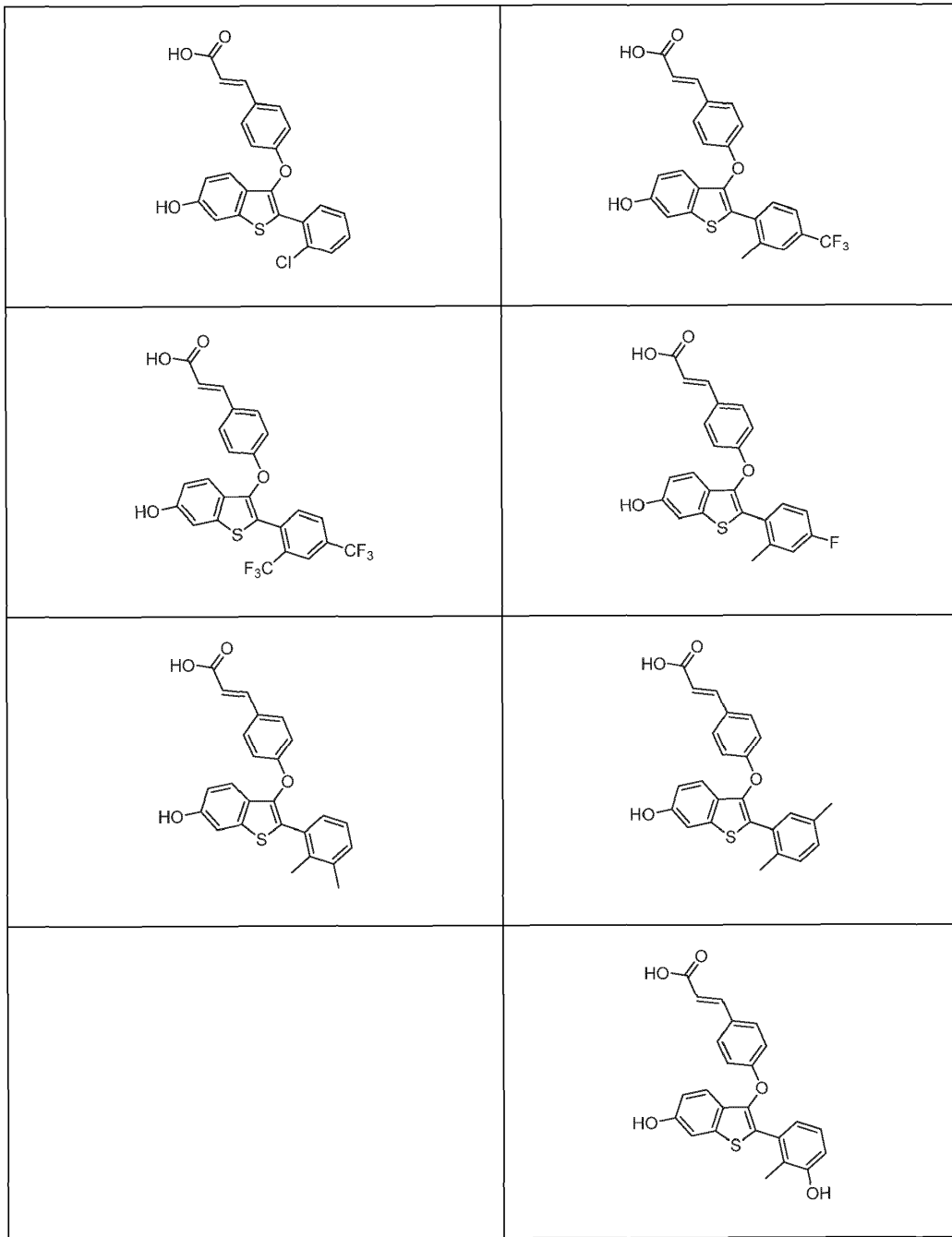
En una realización adicional, R<sub>3</sub> se selecciona a partir de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>8b</sub> y -CR<sub>8a</sub>=CR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>; en donde cada R<sub>8a</sub> se selecciona independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R<sub>8b</sub> se selecciona independientemente a partir de -C(O)OH, y -C(O)OCH<sub>3</sub>.

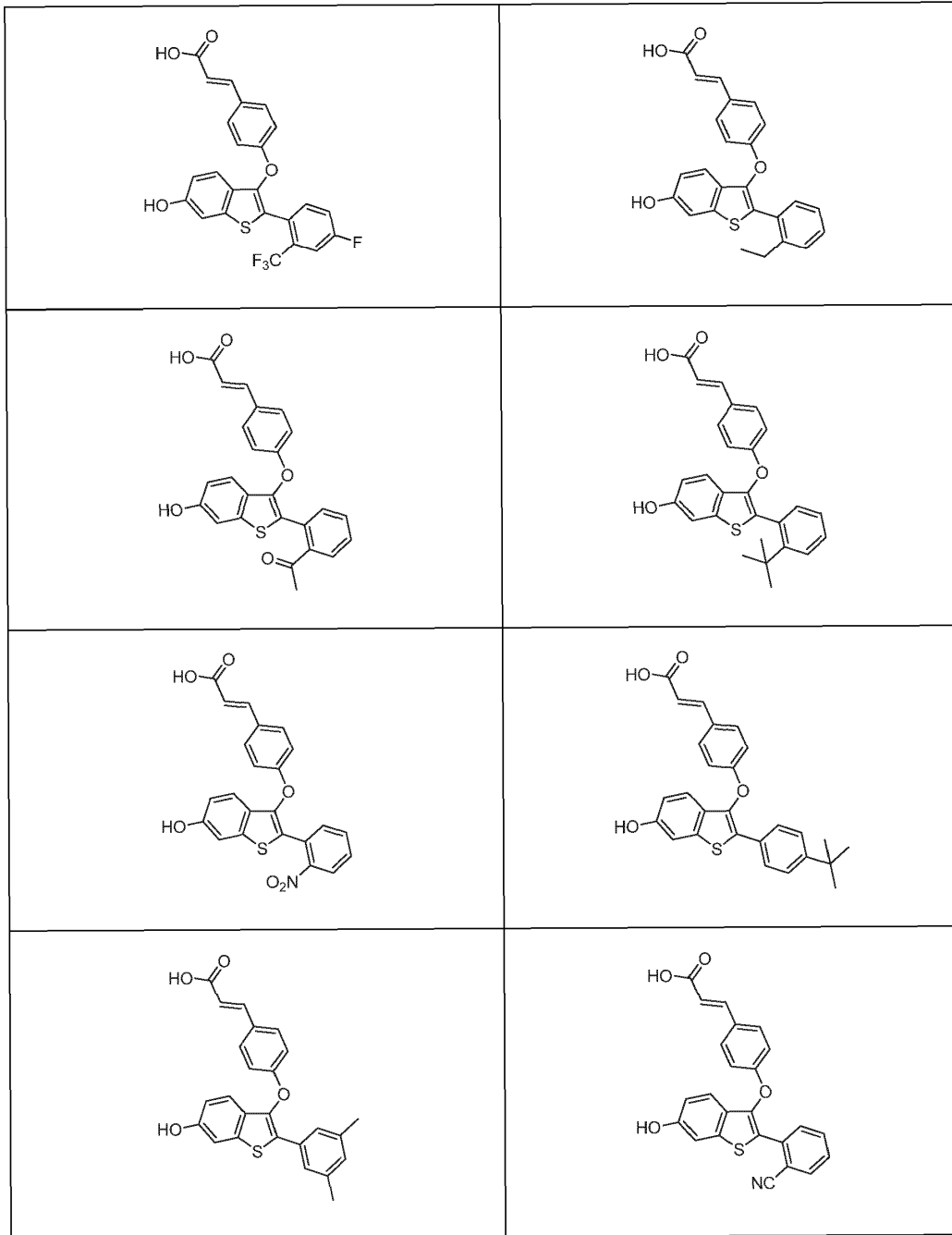
En una realización adicional, R<sub>5a</sub> se selecciona a partir de hidroxilo, flúor, trifluoro-metilo y 1,1-difluoro-etilo.

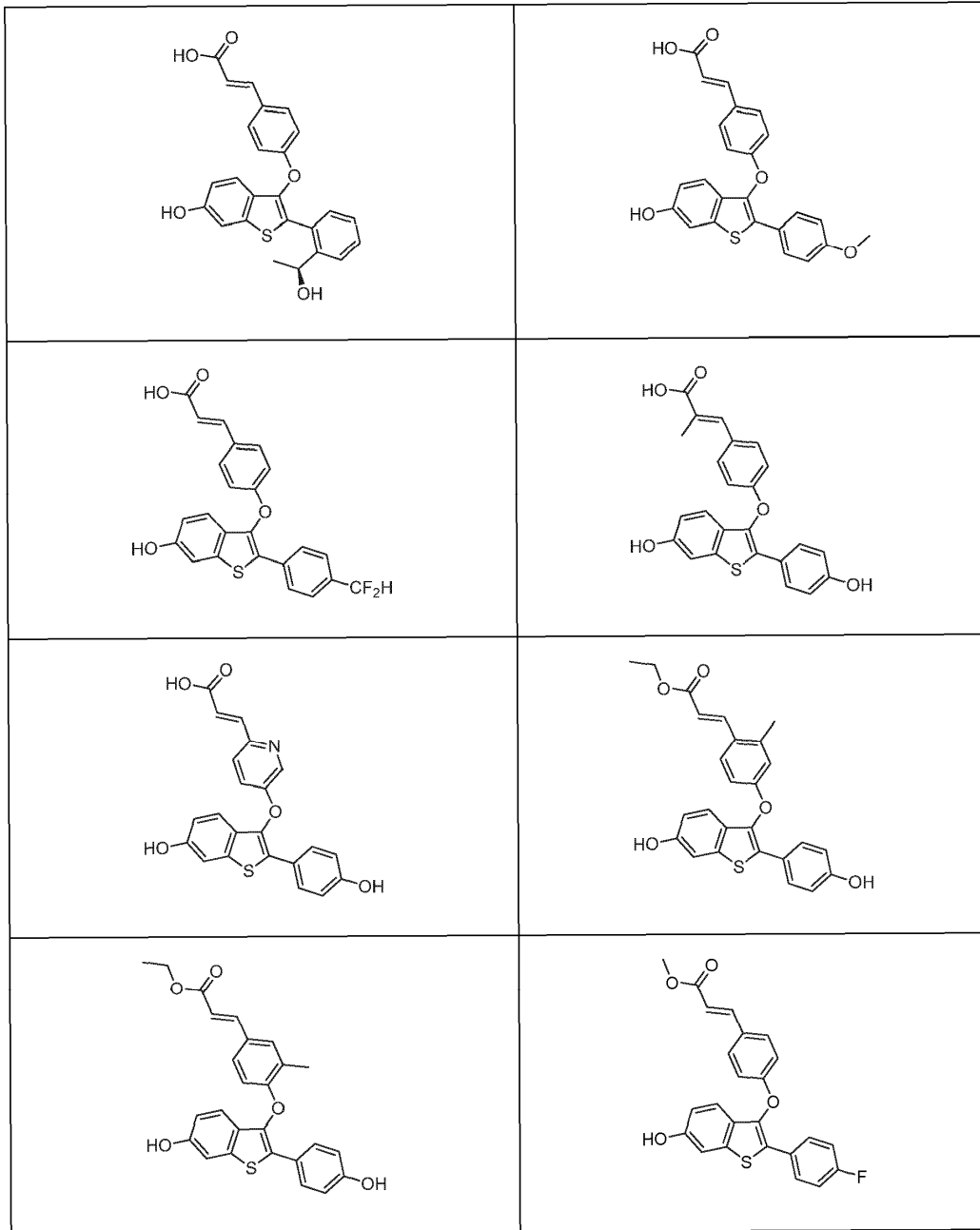
En una realización adicional, se proporcionan los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados a partir de:

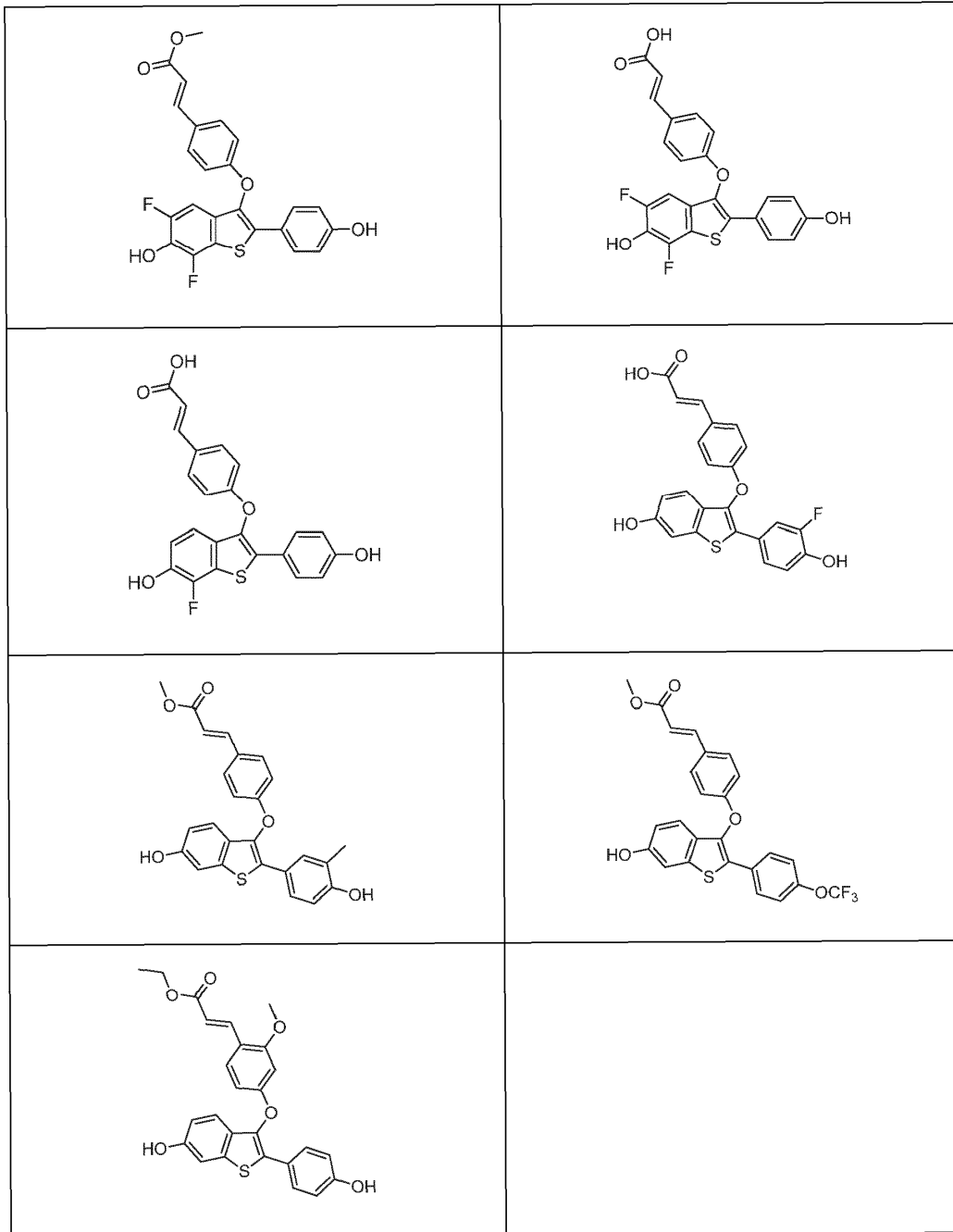


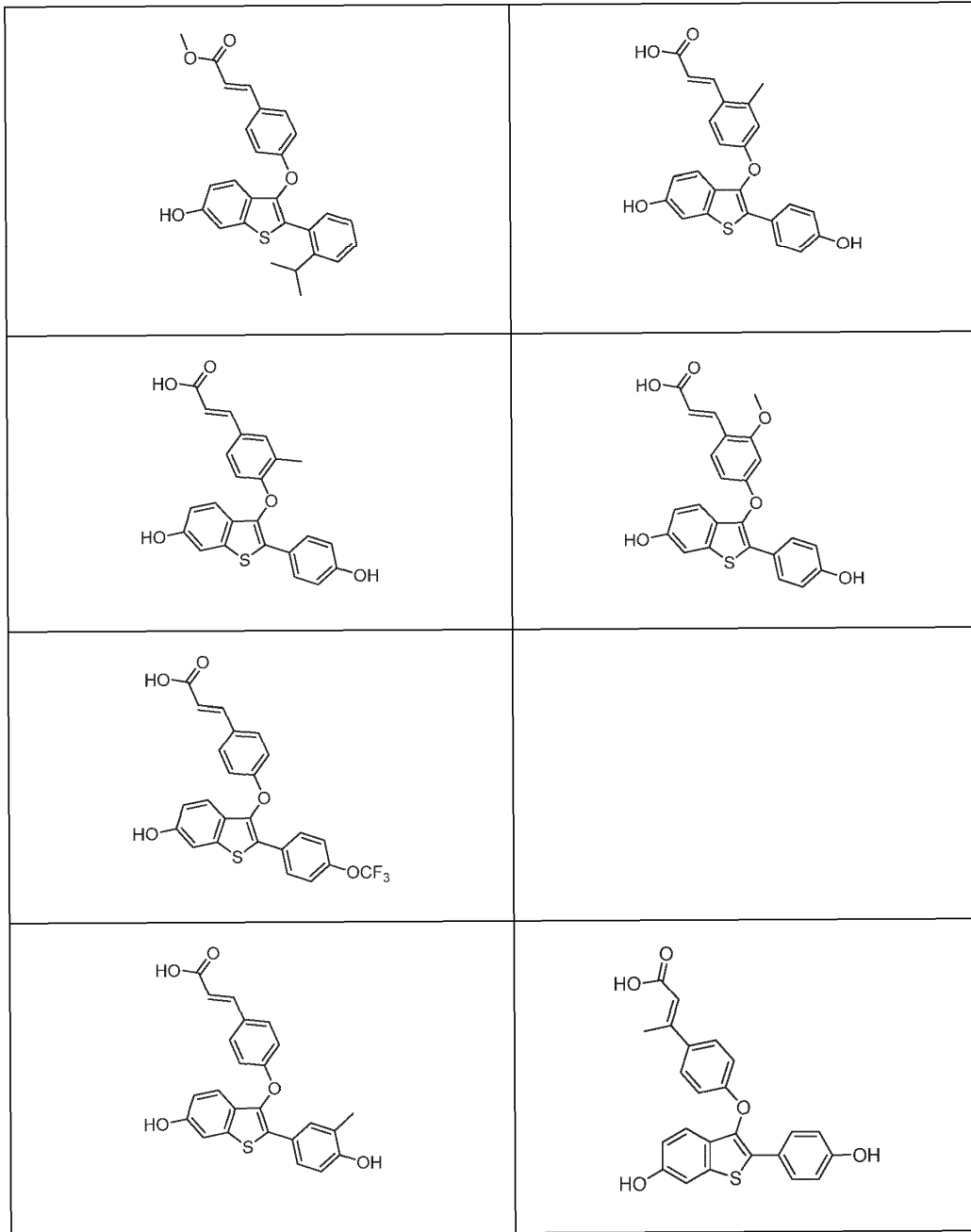


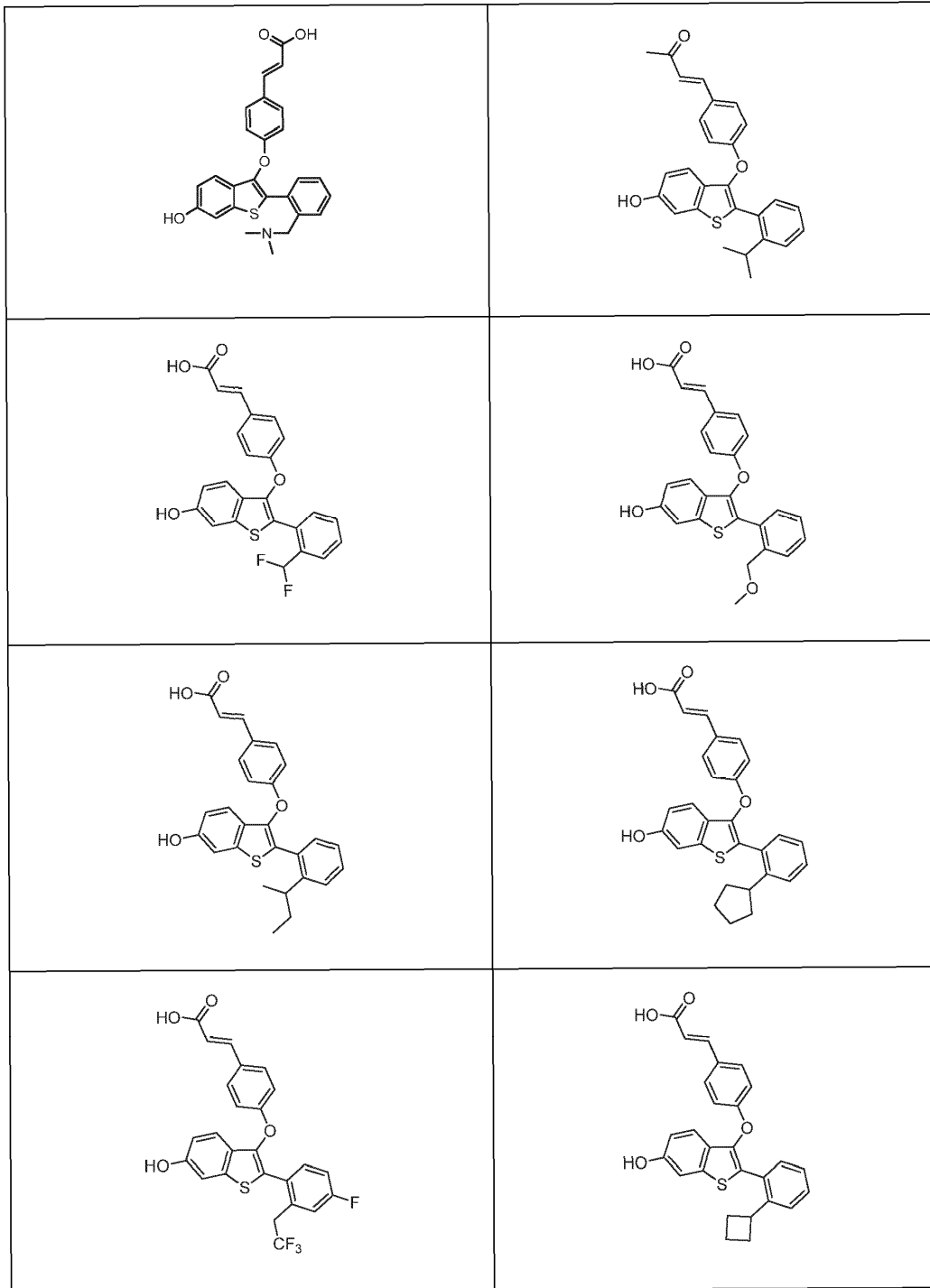


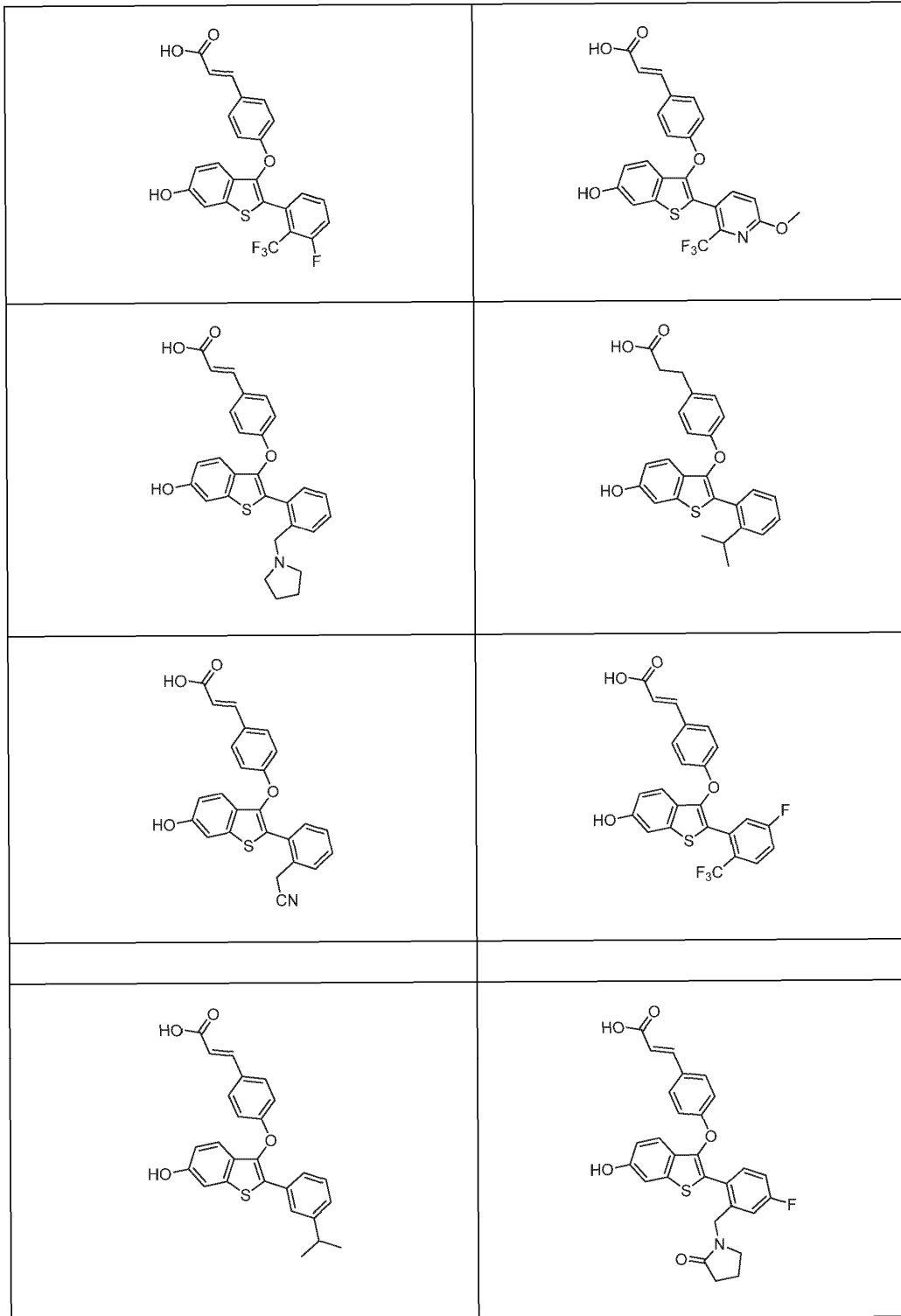


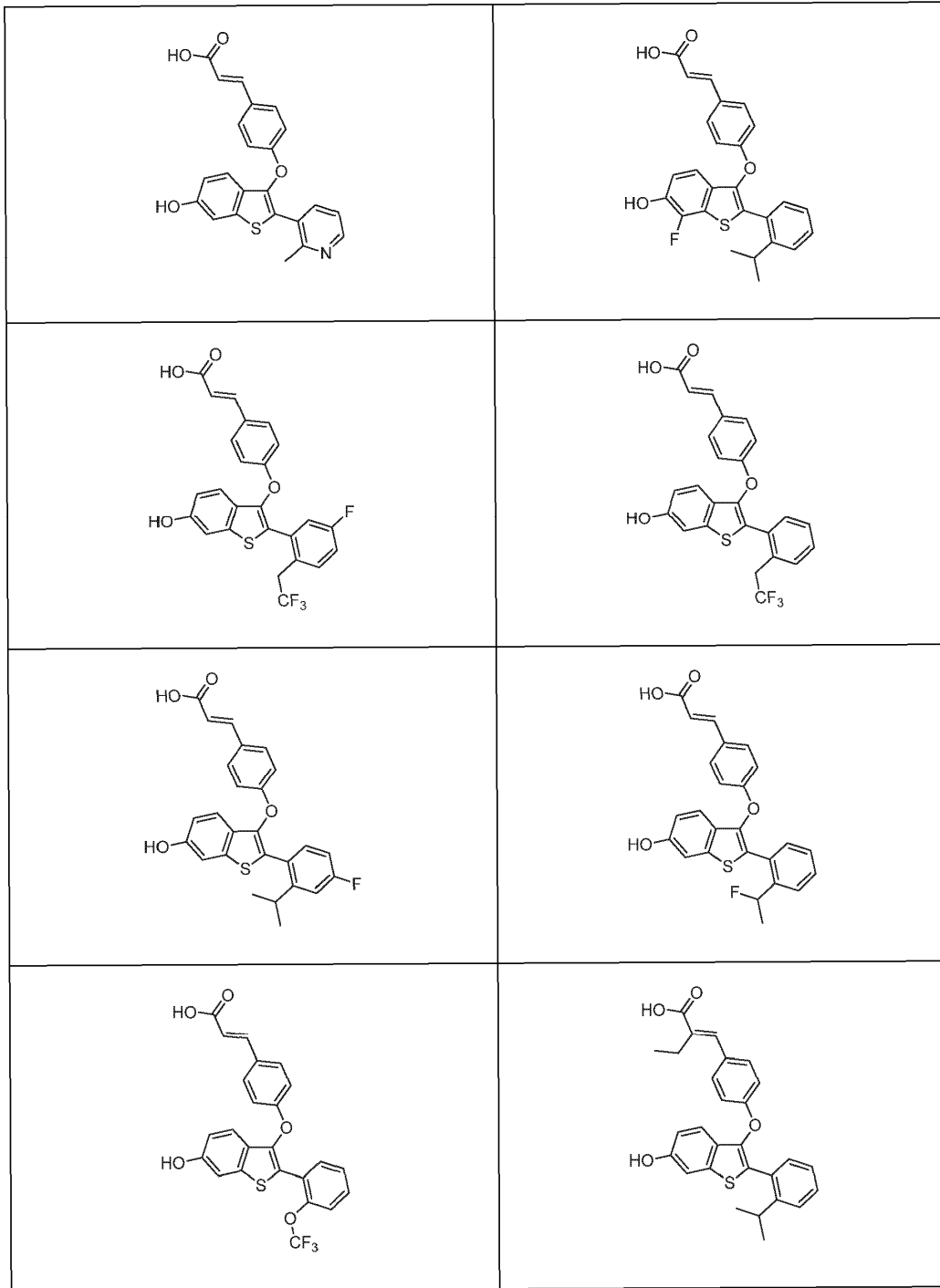




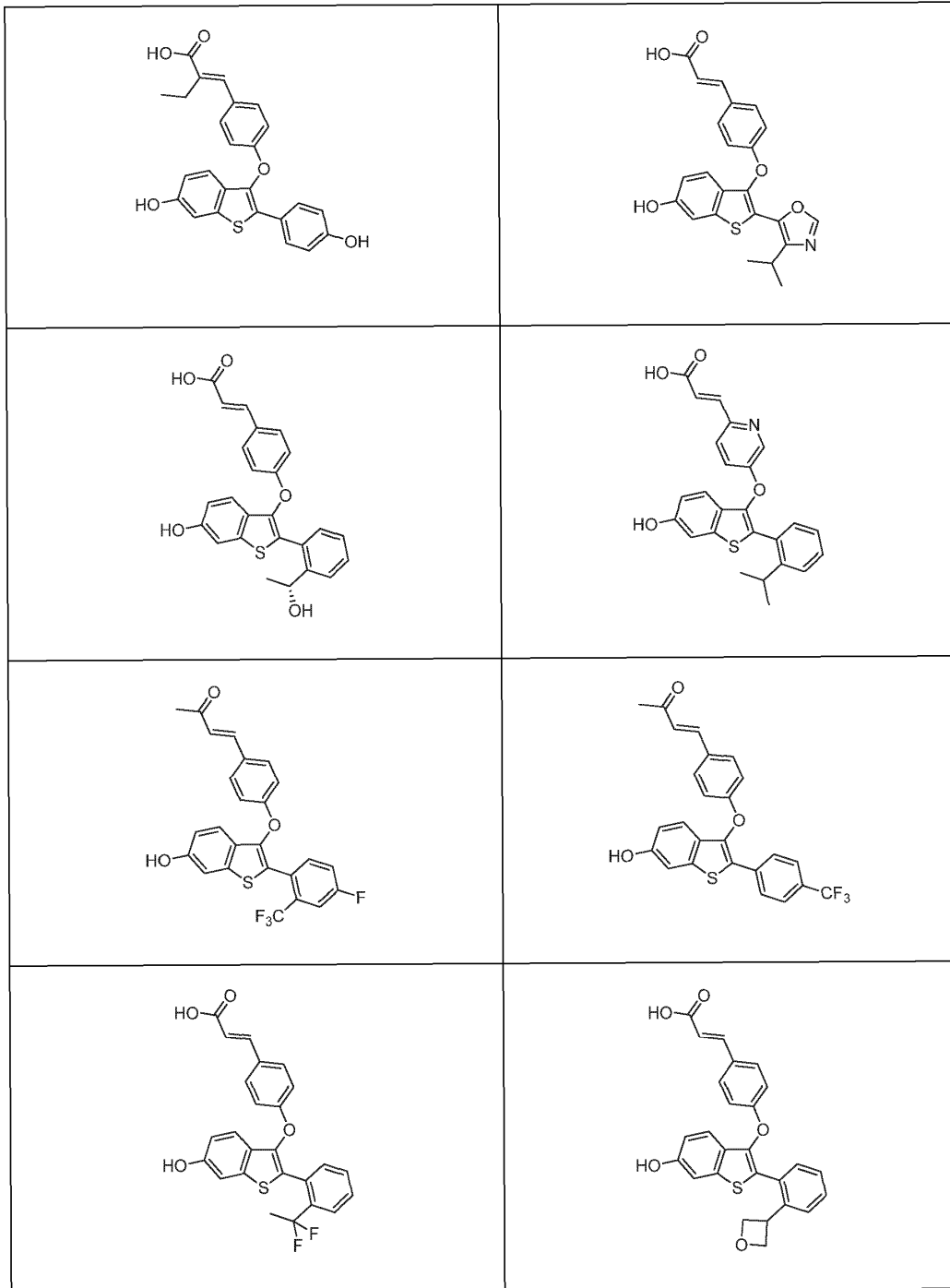


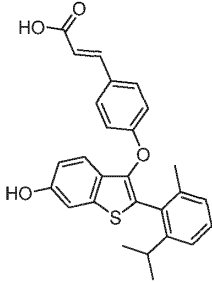
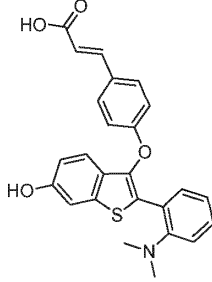
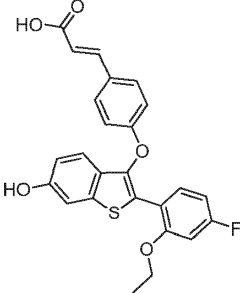
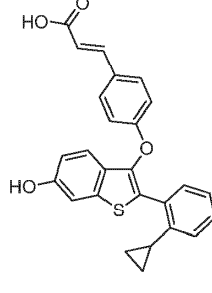
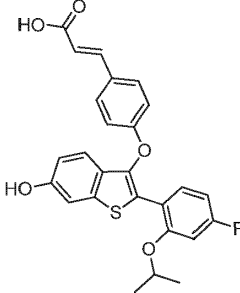
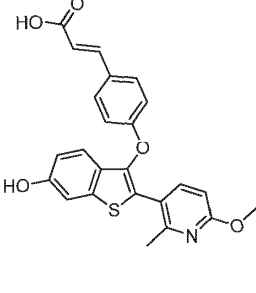
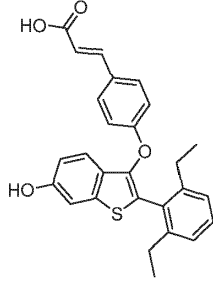
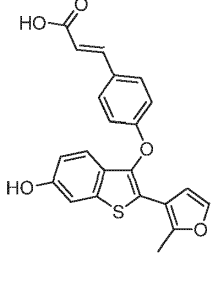


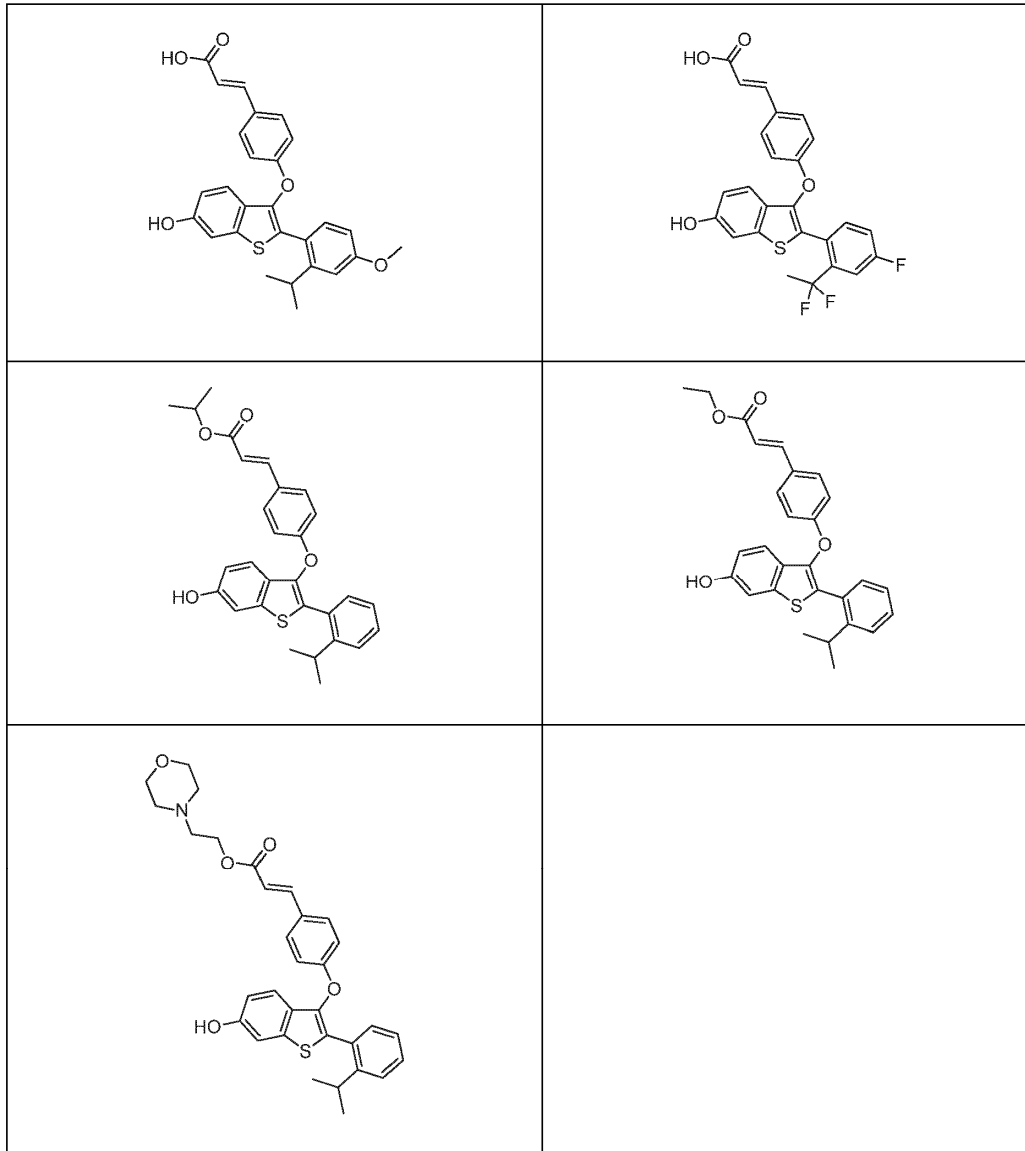




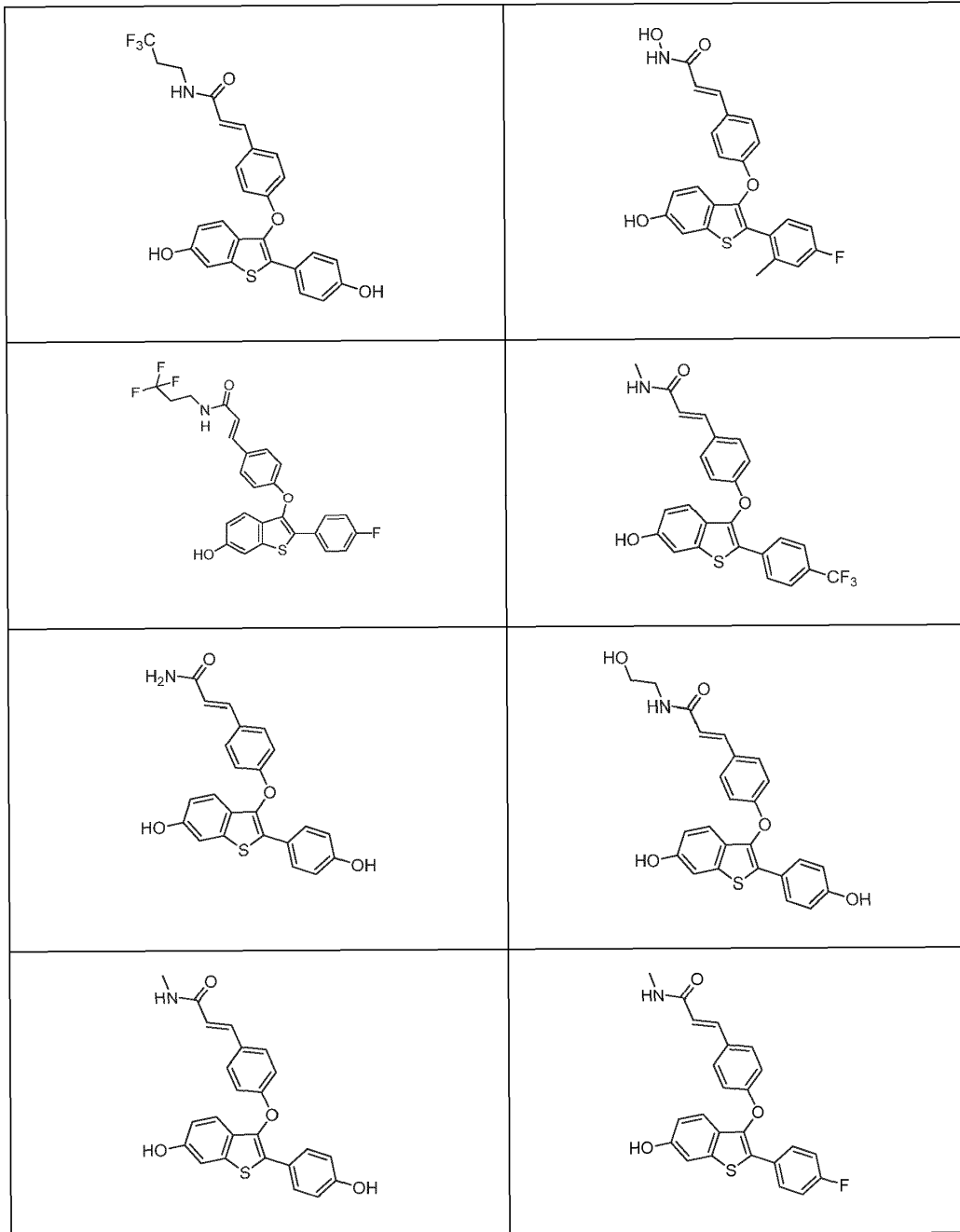


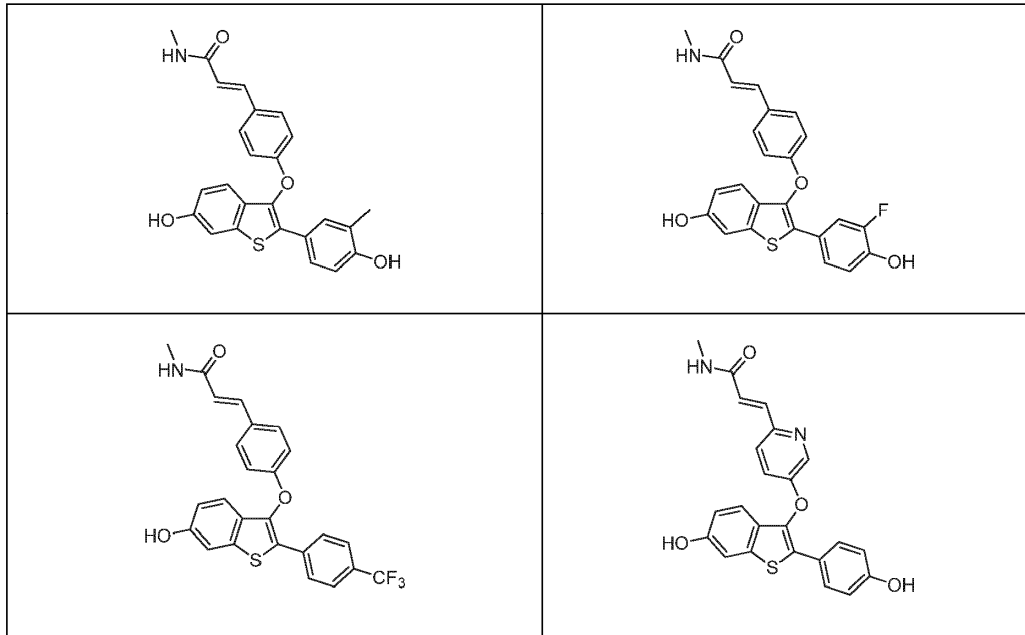




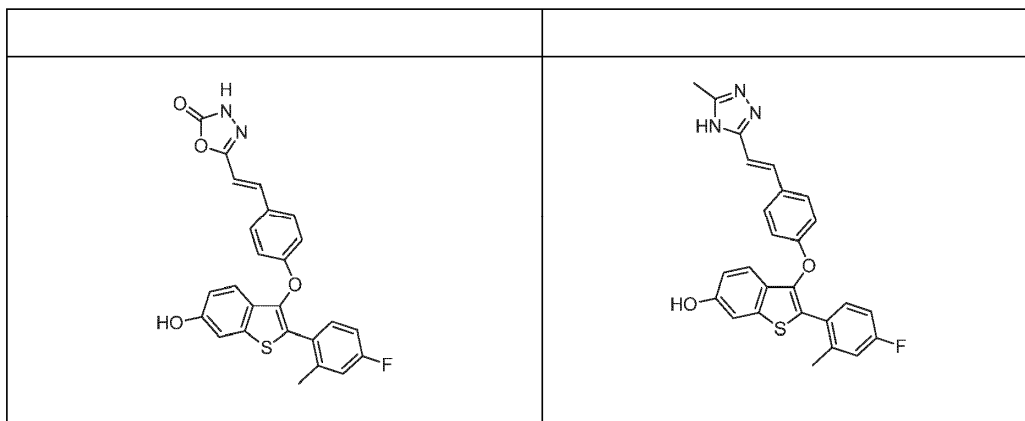
En otra realización, se proporciona el compuesto de la reivindicación 1, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir de:

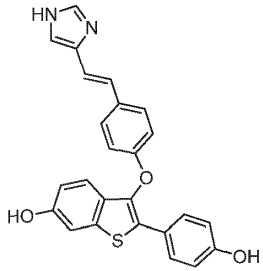
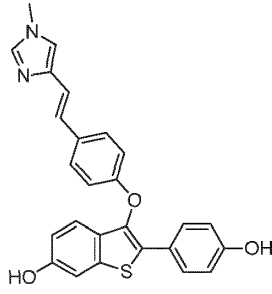
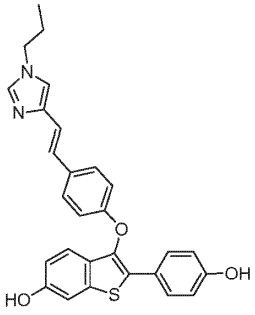
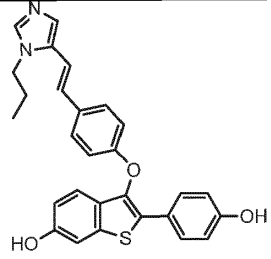
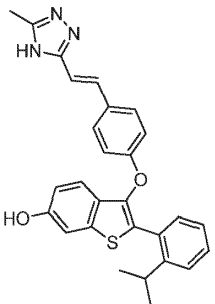
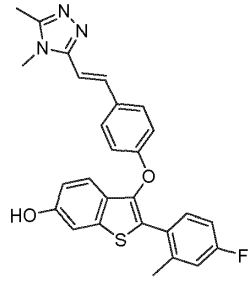
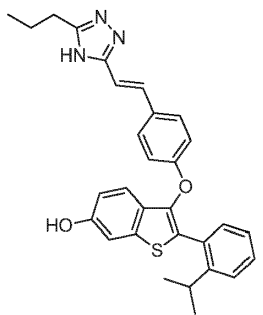




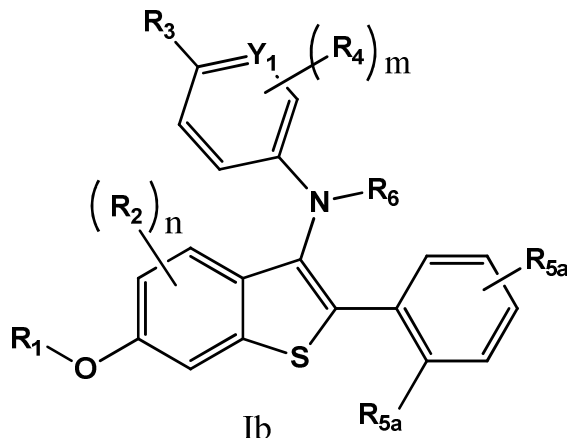
5 En otra realización,  $R_3$  se selecciona a partir de  $-CH_2CH_2R_{8b}$  y  $-CR_{8a}=CR_{8a}R_{8b}$ ; en donde cada  $R_{8a}$  se selecciona independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y  $R_{8b}$  se selecciona a partir de 1,3,4-oxadiazolilo, 4H-1,2,4-triazolilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-oxo-pirimidinilo e imidazolilo; en donde dicho 1,3,4-oxadiazolilo, 4H-1,2,4-triazolilo, 2-oxo-pirimidinilo o imidazolilo de  $R_{8b}$  está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

10 En una realización adicional, está un compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir de:



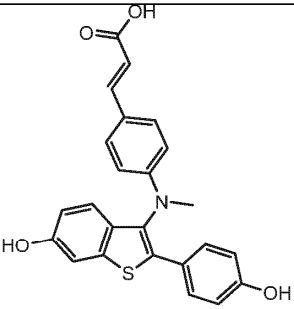
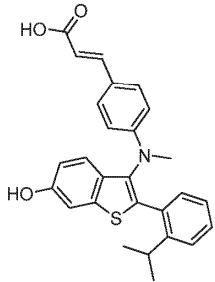
	
	
	
	

En otra realización, están los compuestos de la fórmula Ib:



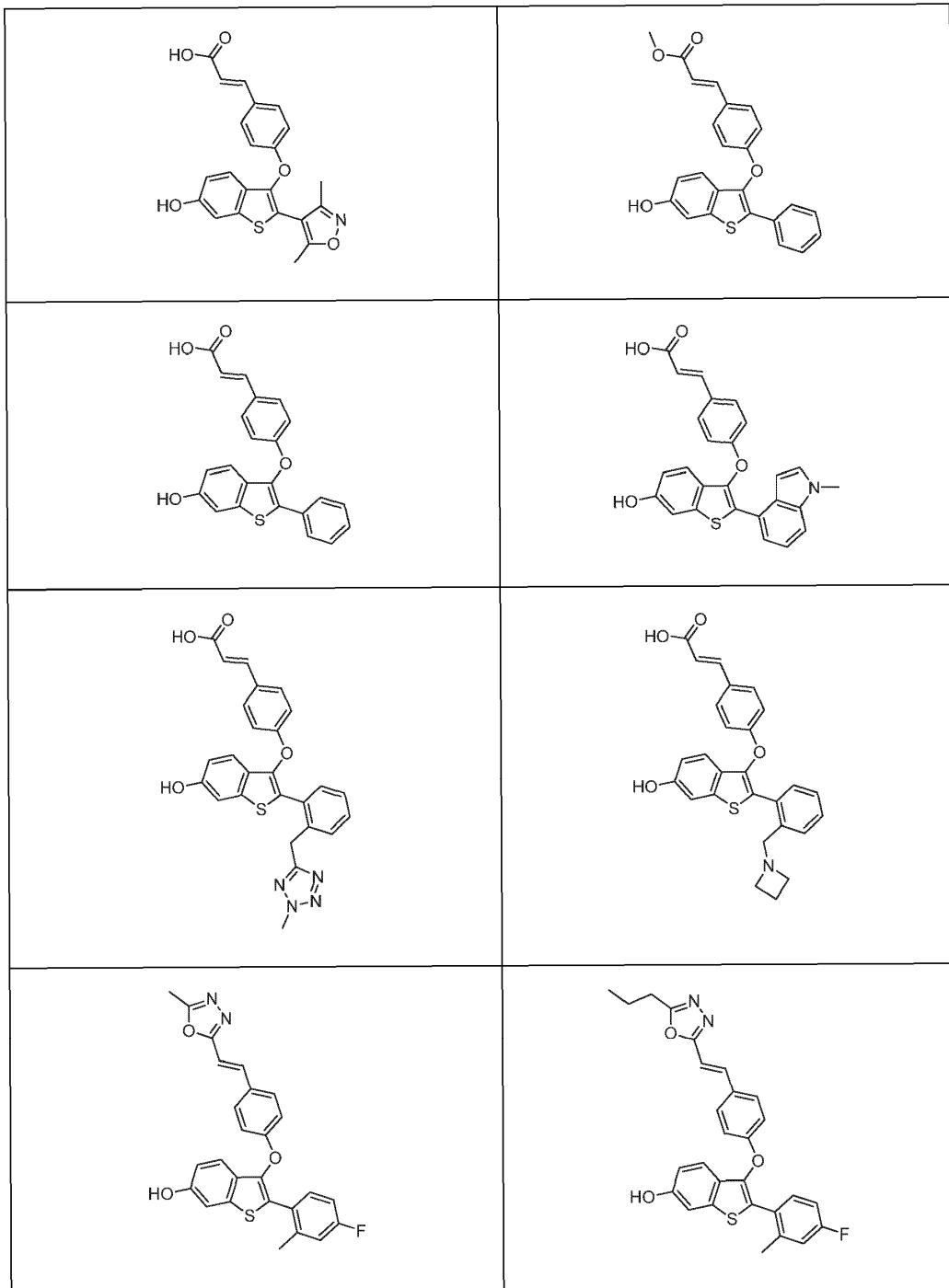
- 5 en donde: n se selecciona a partir de 0, 1 y 2; m se selecciona a partir de 0, 1 y 2; Y<sub>1</sub> se selecciona a partir de N y CR<sub>7</sub>; en donde R<sub>7</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R<sub>1</sub> es hidrógeno; R<sub>2</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno; R<sub>3</sub> se selecciona a partir de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>8b</sub> y -CR<sub>8a</sub>=CR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>; en donde cada R<sub>8a</sub> se selecciona independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R<sub>8b</sub> se selecciona a partir de -C(O)OR<sub>9a</sub>, -C(O)NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>, -C(O)NHR<sub>9a</sub>, -C(O)X<sub>2</sub>R<sub>9a</sub>, 1,3,4-oxadiazolilo, 4H-1,2,4-triazolilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-oxo-pirimidinilo e imidazolilo; en donde X<sub>2</sub> es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono; R<sub>9a</sub> and R<sub>9b</sub> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno; en donde dicho 1,3,4-oxadiazolilo, 4H-1,2,4-triazolilo, 2-oxo-pirimidinilo o imidazolilo de R<sub>8b</sub> está insustituido o sustituido con un grupo seleccionado a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; R<sub>4</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cada R<sub>5a</sub> se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y -C(O)R<sub>11a</sub>; en donde R<sub>11a</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R<sub>6</sub> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 En una realización adicional, R<sub>3</sub> se selecciona a partir de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>8b</sub> y -CR<sub>8a</sub>=CR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>; en donde cada R<sub>8a</sub> se selecciona independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R<sub>8b</sub> se selecciona a partir de -C(O)OR<sub>9a</sub>, -C(O)NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>, -C(O)NHR<sub>9a</sub> y -C(O)X<sub>2</sub>R<sub>9a</sub>; en donde X<sub>2</sub> es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono; R<sub>9a</sub> y R<sub>9b</sub> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno.
- 25

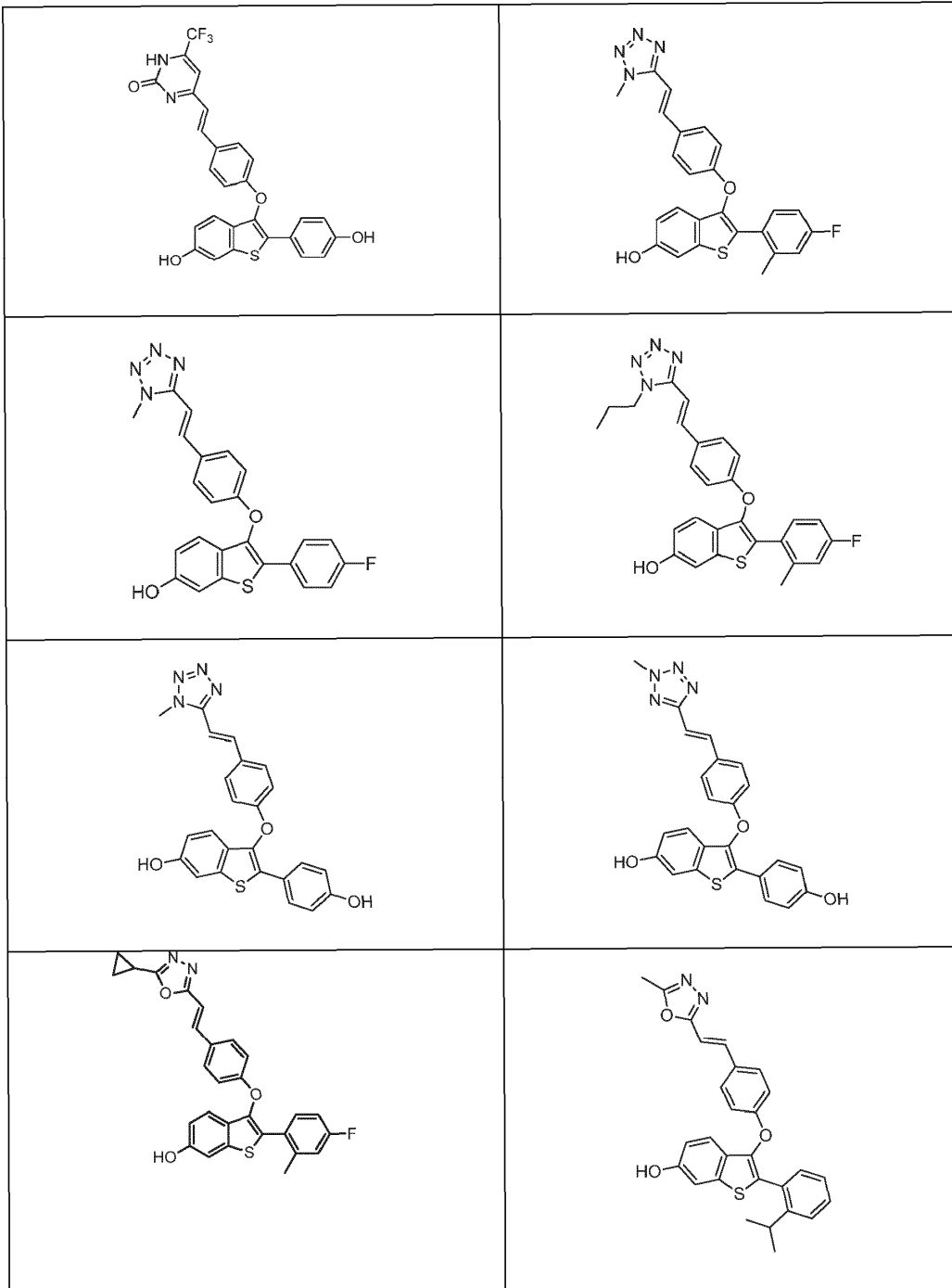
En una realización adicional está un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir de:

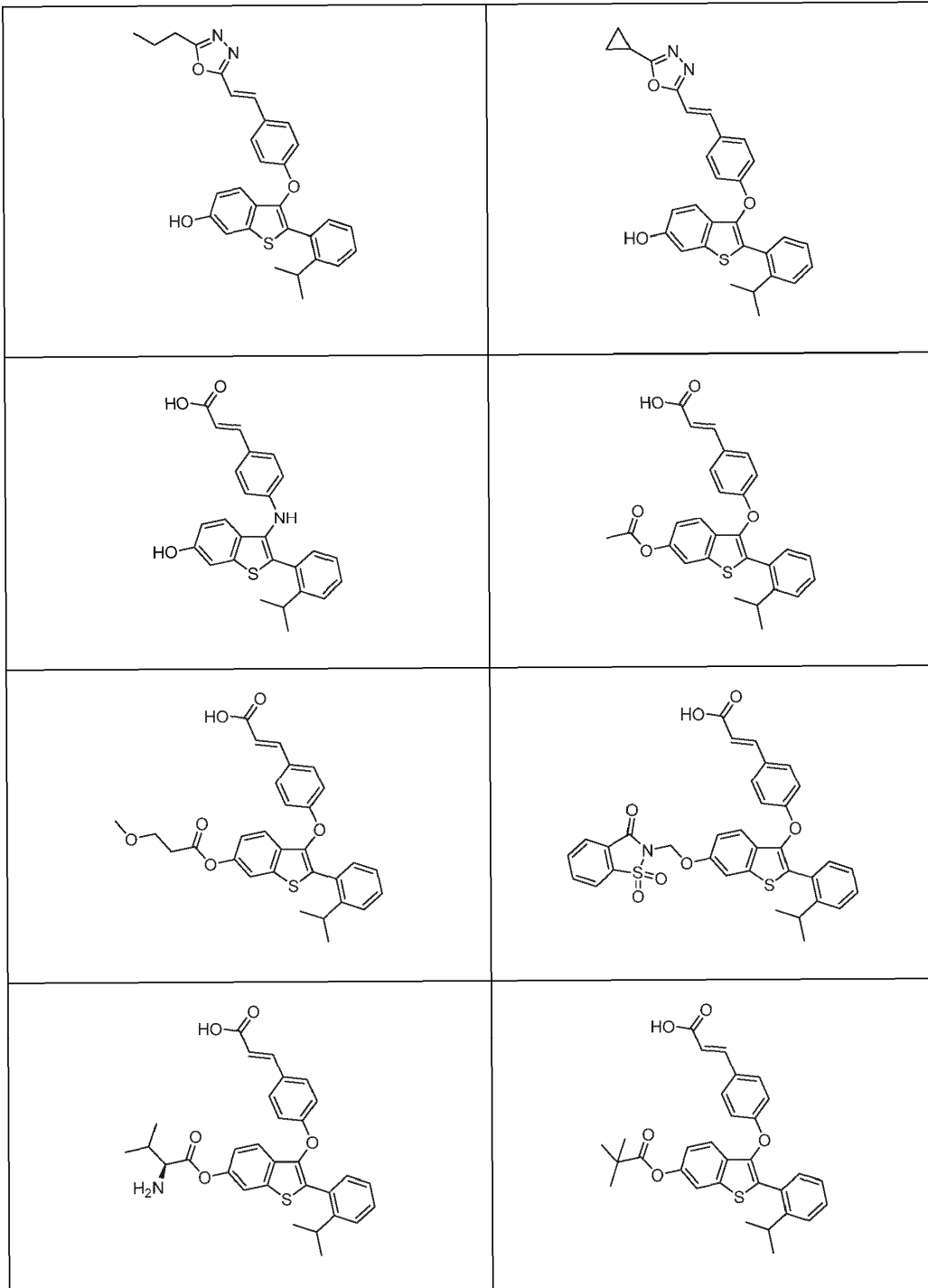
	
	

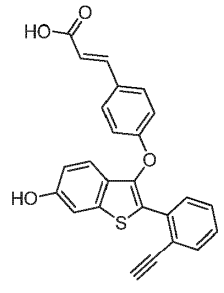
En otra realización, está un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir de:



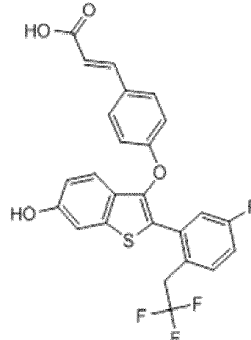
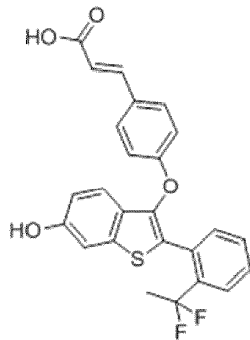
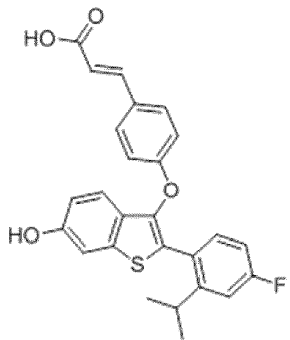


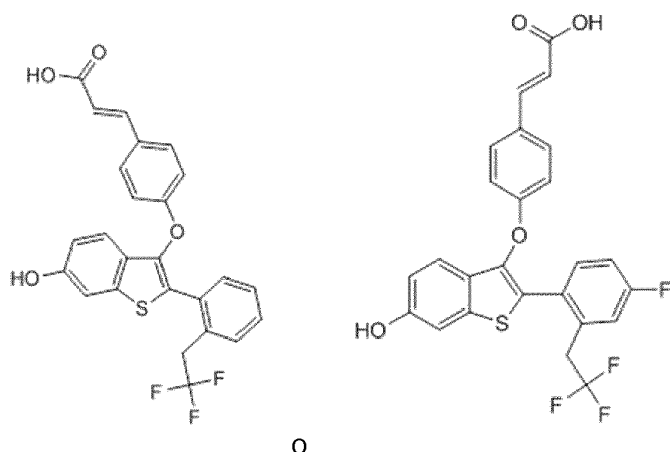




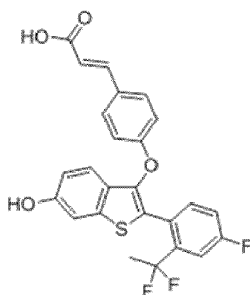
	

En otra realización, es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:





En otra realización, es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



#### Farmacología y utilidad

- 5 La presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I que disminuyen los efectos de los receptores de estrógeno y bajan las concentraciones de los receptores de estrógeno y, por consiguiente, son útiles como agentes para el tratamiento o la prevención de enfermedades o condiciones en donde las acciones de los estrógenos o receptores de estrógeno estén involucradas en la etiología o patología de la enfermedad o condición, o contribuyan con al menos un síntoma de la enfermedad o condición, y en donde esas acciones de los estrógenos o receptores de estrógeno sean indeseables. Los compuestos de la invención son ambos potentes antagonistas de los receptores de estrógeno y degradantes selectivos de los receptores de estrógeno (SERDS).

15 El receptor de estrógeno (ER) es un factor de transcripción activado por el ligando que pertenece a la súperfamilia de receptores de hormona nuclear. Tanto en mujeres como en hombres, los estrógenos juegan una función importante en la regulación de un número de procesos fisiológicos. En los seres humanos, se conocen dos subtipos diferentes de ER: ER $\alpha$  y ER $\beta$ . Cada subtipo tiene una distribución distinta en el tejido y con diferentes funciones biológicas. Por ejemplo, el ER $\alpha$  tiene una alta presencia en el endometrio, en las células de cáncer de mama, en las células de estroma del ovario, y en el hipotálamo. La expresión de la proteína de ER $\beta$  se ha documentado en las células de riñón, cerebro, hueso, corazón, pulmones, mucosa intestinal, próstata, vejiga, ovario, testículos, y endoteliales.

20 Los productos farmacéuticos, tales como tamoxifeno, raloxifeno y lasofoxifeno son moduladores de los receptores de estrógeno bien conocidos. El tamoxifeno, por ejemplo, se comporta como un estrógeno en hueso y en el endometrio, mientras que se comporta como un antiestrógeno en el tejido de mama. El cáncer de mama es la enfermedad neoplásica predominante en las mujeres. El ER $\alpha$  es un impulsor importante del progreso de cáncer de mama. Múltiples planteamientos de tratamiento existentes tienen como objetivo reducir los niveles de estrógeno o bloquear su enlace al ER $\alpha$ , minimizando de esta manera el progreso tumoral o inclusive reduciendo la regresión del tumor en el cáncer de mama positivo para el receptor de estrógeno (ER $\alpha$ ). El tamoxifeno es un tratamiento de primera generación para el cáncer de mama positivo para el receptor de estrógeno (ER $\alpha$ ). Sin embargo, la eficacia en el tratamiento de cáncer de mama es seriamente comprometida por la resistencia intrínseca o recién desarrollada a la terapia anti-hormonal, tal como el tratamiento con tamoxifeno o con los inhibidores de aromatasa. Esta resistencia puede existir o desarrollarse como un resultado de la fosforilación del ER $\alpha$  o de la regulación de los componentes clave en el receptor de hormonas y/o en la senda de transducción de señales del factor de crecimiento. La resistencia al tamoxifeno es impulsada por la actividad agonista residual del tamoxifeno. Los tratamientos de segunda generación, tales como toremifeno, droloxifeno, idoxifeno, arzoxifeno, y raloxifeno han fracasado para mejorar la eficacia del tamoxifeno en el tratamiento de cáncer de mama positivo para el receptor de estrógeno (ER $\alpha$ ) y/o han demostrado una resistencia cruzada unos con otros.

El fulvestrant es un antagonista de ER $\alpha$  puro sin la actividad agonista parcial, la cual es típica para los moduladores de los receptores de estrógeno. Es el único degradante selectivo de los receptores de estrógeno (SERD) comercializado, y es eficaz en el tratamiento de segunda línea del cáncer de mama. El fulvestrant antagoniza los receptores de estrógeno y degrada o sub-regula efectivamente los niveles de proteínas del ER $\alpha$  en las células. Esta actividad degradante selectiva de los receptores de estrógeno (SERD) inhibe la proliferación impulsada por el ER $\alpha$  y el crecimiento tumoral. El fulvestrant, cuando se administra una vez al mes a 250 miligramos, es igualmente efectivo que el tamoxifeno en el tratamiento de cáncer de mama avanzado positivo para el ER $\alpha$ . En el tratamiento de segunda línea del cáncer de mama resistente al tamoxifeno positivo para el ER $\alpha$ , el fulvestrant, cuando se administra una vez al mes a 250 miligramos, es igualmente efectivo que los inhibidores de aromatasas, a pesar de la biodisponibilidad relativamente pobre y/o la exposición objetivo que limita su eficacia clínica. Existen un número de otros degradantes selectivos de los receptores de estrógeno (SERDs), por ejemplo: "ICI 164,384", un análogo estructural del fulvestrant; "GW5638", un análogo estructural del tamoxifeno; y "GW7604", un análogo estructural del 4-hidroxi-tamoxifeno.

Por consiguiente, existe una necesidad de nuevos antagonistas de ER $\alpha$  potentes, que de preferencia tendrían una actividad degradante o subreguladora del ER, por ejemplo, en las células de cáncer de mama sin estimular la proliferación en las células de cáncer de mama resistentes al tratamiento hormonal positivas para el ER $\alpha$ . Estos compuestos se podrían administrar oralmente y podrían ser útiles en el tratamiento de, entre otras cosas, el cáncer de mama resistente al tratamiento hormonal positivo para el ER $\alpha$ .

Las enfermedades o condiciones relacionadas con los receptores de estrógeno incluyen, pero no se limitan a, una actividad aberrante de los receptores de estrógenos asociada con: cáncer, por ejemplo, cáncer de huesos, cáncer de mama, cáncer colo-rectal, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer de ovario y uterino; leiomioma, por ejemplo, leiomioma uterino; defectos del sistema nervioso central, por ejemplo, alcoholismo y migraña; defectos del sistema cardiovascular, por ejemplo, aneurisma aórtico, susceptibilidad a infarto de miocardio, esclerosis de válvula aórtica, enfermedad cardiovascular, enfermedad de arterias coronarias e hipertensión; defectos del sistema hematológico, por ejemplo, trombosis de venas profundas; enfermedades inmunes e inflamatorias, por ejemplo, enfermedad de Graves, artritis, esclerosis múltiple y cirrosis; susceptibilidad a infección, por ejemplo, hepatitis B y la enfermedad crónica del hígado; defectos metabólicos, por ejemplo, densidad ósea, colestasis, hipospadias, obesidad, osteoartritis, osteopenia y osteoporosis; defectos neurológicos, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, migraña y vértigo; defectos psiquiátricos, por ejemplo, anorexia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, demencia, trastorno depresivo mayor y psicosis; y defectos reproductivos, por ejemplo, edad de menopausia, endometriosis e infertilidad. En el contexto del tratamiento de cánceres, el compuesto de la fórmula I ofrece una mejor actividad terapéutica caracterizada por una regresión tumoral completa o más duradera, una incidencia o velocidad de desarrollo más baja de resistencia al tratamiento, y/o una reducción en la invasividad tumoral.

La presente invención se refiere a los compuestos que son tanto potentes antagonistas de los receptores de estrógeno como degradantes selectivos de los receptores de estrógeno. La invención proporciona además preparaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de los trastornos mediados por los receptores de estrógeno, el cual comprende el paso de administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I como se define en el Resumen de la invención

En una realización, los compuestos de la invención se utilizan para el tratamiento de cáncer en un mamífero.

En una realización adicional, el cáncer se selecciona a partir de cáncer de mama, ovario, endometrial, de próstata, uterino, cervical y de pulmones.

En una realización adicional, el cáncer es cáncer de mama.

En otra realización, el cáncer es un cáncer dependiente de hormonas.

En otra realización, el cáncer es un cáncer dependiente de los receptores de estrógeno.

En una realización adicional, el cáncer es un cáncer sensible a estrógenos.

En otra realización, el cáncer es resistente al tratamiento anti-hormonal.

En una realización adicional, el cáncer es un cáncer sensible a estrógenos o un cáncer dependiente de los receptores de estrógeno que es resistente al tratamiento anti-hormonal.

En una realización adicional, el tratamiento anti-hormonal incluye el tratamiento con al menos un agente seleccionado a partir de tamoxifeno, fulvestrant, un inhibidor esteroideo de aromatasas, y un inhibidor no esteroideo de aromatasas.

En otra realización, los compuestos de la invención se utilizan para tratar el cáncer metastásico de mama positivo para los receptores de hormonas en una mujer postmenopáusica siguiendo el progreso de la enfermedad a la

terapia antiestrógenos.

En otra realización, los compuestos de la invención se utilizan para tratar una enfermedad benigna o maligna dependiente de hormonas de la mama o del tracto reproductivo en un mamífero.

En una realización adicional, la enfermedad benigna o maligna es cáncer de mama.

- 5 En otra realización, los compuestos de la invención se utilizan para el tratamiento de cáncer en un mamífero, en donde el mamífero está limpio de quimioterapia.

En otra realización, los compuestos de la invención se utilizan para el tratamiento de cáncer en un mamífero, en donde el mamífero está siendo tratado para cáncer con al menos un agente contra el cáncer.

En una realización adicional, el cáncer es un cáncer refractario a hormonas.

- 10 En otra realización, los compuestos de la invención se utilizan en el tratamiento de endometriosis en un mamífero.

En otra realización, los compuestos de la invención se utilizan en el tratamiento de leiomioma en un mamífero.

En una realización adicional, el leiomioma se selecciona a partir de leiomioma uterino, leiomioma esofágico, leiomioma cutáneo y leiomioma del intestino delgado.

- 15 En otra realización, los compuestos de la invención se utilizan en el tratamiento de fibroides, por ejemplo, fibroides uterinos, en un mamífero.

Los compuestos de la presente invención se pueden combinar útilmente con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos farmacológicamente activos diferentes, en particular en el tratamiento de cáncer. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, se puede administrar de una manera simultánea, en secuencia o por separado, en combinación con uno o más agentes seleccionados a partir de los agentes de quimioterapia, por ejemplo, inhibidores mitóticos, tales como un taxano, un alcaloide vinca, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina o vinflunina, y otros agentes contra el cáncer, por ejemplo, cisplatina, 5-fluoro-uracilo o 5-fluoro-2,4-(1H,3H)-pirimidina-diona (5FU), flutamida o gemcitabina.

- 20 Estas combinaciones pueden ofrecer ventajas significativas, incluyendo una actividad sinérgica, en terapia.

Estas combinaciones pueden ofrecer ventajas significativas, incluyendo una actividad sinérgica, en terapia.

- 25 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método anteriormente mencionado, en donde el compuesto mencionado se administra parenteralmente.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método anteriormente mencionado, en donde el compuesto mencionado se administra intramuscularmente, intravenosamente, subcutáneamente, oralmente, pulmonar, intratecalmente, tópicamente o intranasalmente.

- 30 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método anteriormente mencionado, en donde el compuesto mencionado se administra sistémicamente.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método anteriormente mencionado, en donde el paciente es un mamífero.

- 35 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método anteriormente mencionado, en donde el paciente es un primate.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al método anteriormente mencionado, en donde el paciente es un ser humano.

- 40 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno mediado por los receptores de estrógeno, el cual comprende el paso de: administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente quimioterapéutico en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I como se define en el Resumen de la invención.

#### Composiciones farmacéuticas

- 45 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos descritos anteriormente, formulado junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para su administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adecuadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, purgas (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), tabletas, por ejemplo, aquellas destinadas para absorción bucal, sublingual, y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para su aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como,

- 50

por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento, o un parche de liberación controlada o una aspersión aplicada a la piel; (4) intravaginalmente o intra-rectalmente, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) sublingualmente; (6) ocularmente; (7) transdérmicamente; (8) nasalmente; (9) pulmonarmente; o (10) intratecalmente.

- 5 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva", como se utiliza en la presente, significa la cantidad de un compuesto, material, o de una composición que comprende un compuesto de la presente invención, la cual es efectiva para producir algún efecto terapéutico deseado de al menos una sub-población de las células en un animal, en una proporción razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico.

- 10 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referirse a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un buen juicio médico, son adecuados para utilizarse en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, de una manera conmensurada con una proporción razonable de beneficio/riesgo.

- 15 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, auxiliar de elaboración (por ejemplo, lubricante, talco, magnesio, calcio o estearato de zinc, o ácido esteárico), o material encapsulante de solvente, involucrado en la portación o el transporte del compuesto objeto desde un órgano o una porción del cuerpo, hasta otro órgano u otra porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de los materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboxi-metil-celulosa de sodio, etil-celulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de azafrán, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de semilla de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua sin pirógeno; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones reguladoras del pH; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhidridos; y (22) otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en las formulaciones farmacéuticas.

- 35 Como se estipula anteriormente, ciertas realizaciones de los presentes compuestos pueden contener un grupo funcional básico, tal como amino, o alquil-amino, y, por consiguiente, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" con respecto a esto, se refiere a las sales de adición de ácido inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* en el vehículo de administración, o en el proceso de elaboración de la forma de dosificación, o mediante la reacción por separado de un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislar la sal formada de esta manera durante la purificación subsiguiente. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y lauril-sulfonato, y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19).

- 45 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos objeto incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario de los compuestos, por ejemplo, a partir de los ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, estas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenil-acético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluen-sulfónico, metan-sulfónico, etan-disulfónico, oxálico, isotiónico, y similares.

- 50 En otros casos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos ácidos funcionales y, por consiguiente, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estas instancias se refiere a las sales de adición de base inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar de la misma manera *in situ* en el vehículo de administración o en el proceso de elaboración de la forma de dosificación, o mediante la reacción por separado del compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérricas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de las sales de adición de base incluyen etil-amina, dietil-amina, etilen-diamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, y similares. (Véase, por



ejemplo, Berge et al., *supra*).

En las composiciones también pueden estar presentes agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril-sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como los agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

5 Los ejemplos de los antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilen-diamina-tetra-acético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

10 Las formulaciones de la presente invención incluyen aquéllas adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar, de una manera conveniente, en una forma de dosificación unitaria, y se pueden preparar mediante cualesquiera métodos bien conocidos en la materia de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del huésped que sea tratado y del modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una sola forma de dosificación, en términos generales, será la cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. En términos generales, del cien por ciento, esta cantidad estará en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, de preferencia de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento, más preferiblemente de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento.

En ciertas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado a partir del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micelios, por ejemplo, ácidos biliares, y vehículos poliméricos, por ejemplo, poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, una formulación anteriormente mencionada hace que un compuesto de la presente invención sea oralmente biodisponible.

Los métodos para la preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen el paso de poner en asociación un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de una manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con los vehículos líquidos, o con los vehículos sólidos finamente divididos, o con ambos, y entonces, si es necesario, se configura el producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para su administración oral pueden estar en la forma de cápsulas, pastillas, píldoras, tabletas, grageas (utilizando una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución, suspensión o dispersión sólida en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, cada uno conteniendo una cantidad previamente determinada de un compuesto de la presente invención, como un ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

En las formas de dosificación sólidas de la invención, para su administración oral (cápsulas, tabletas, píldoras, grageas, polvos, gránulos, trociscos, y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o difosfato de calcio, y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o extensores, tal como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboxi-metil-celulosa, alginatos, gelatina, polivinil-pirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, y tensoactivos, tales como poloxámero y lauril-sulfato de sodio; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, y tensoactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril-sulfato de sodio, estearato de zinc, estearato de sodio, ácido esteárico, y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes de liberación controlada, tales como crospovidona o etil-celulosa. En el caso de las cápsulas, tabletas y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes reguladores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en las cápsulas de gelatina de cubierta blanda y dura utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Una tableta se puede hacer mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Las tabletas comprimidas se pueden preparar utilizando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroximetil-celulosa), diluyente inerte, conservador, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboxi-metil-celulosa de sodio reticulada), agente de actividad superficial o de dispersión. Las tabletas moldeadas se pueden

hacer mediante el moldeo, en una máquina adecuada, de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

5 Las tabletas, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos, opcionalmente se pueden marcar o preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos hemisféricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en las mismas, utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en diferentes proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden formular para liberación rápida, por ejemplo, se pueden secar por congelación. Se pueden esterilizar, por ejemplo, 10 mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o en algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de usarse. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes, y pueden ser de una composición tal que liberen los ingredientes activos solamente, o preferencialmente, en cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente en una forma retardada. 15 Los ejemplos de las composiciones de empotramiento que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en una forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más excipientes anteriormente descritos.

20 Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables. En adición al ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en este campo, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilen-glicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, y de ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. 25

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes, y conservantes.

30 Las suspensiones, en adición a los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitol y de sorbitán de polioxietileno, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto, y mezclas de los mismos.

35 Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal se pueden presentar como un supositorio, el cual se puede preparar mediante la mezcla de uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, y que sean sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal, y por consiguiente, que se fundan en el recto o en la cavidad vaginal y liberen el compuesto activo.

40 Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones en aerosol que contengan los vehículos que son conocidos en la materia como apropiados.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches, e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservantes, reguladores del pH, o propelentes que se puedan requerir.

45 Los ungüentos, pastas, cremas, y geles pueden contener, en adición a un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco, y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

50 Los polvos y aerosoles pueden contener, en adición a un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente los propelentes acostumbrados, tales como cloro-fluoro-hidrocarburos, e hidrocarburos insustituídos volátiles, tales como butano y propano.

55 Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Estas formas de dosificación se pueden hacer mediante la disolución o dispersión del compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de este flujo se puede controlar ya sea proporcionando una membrana de control de velocidad, o bien dispersando el compuesto activo en una matriz polimérica o en un gel.

Las formulaciones oftálmicas, los ungüentos, los polvos, soluciones, y similares, también se contemplan dentro del

alcance de esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se puedan reconstituir hasta soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usarse, las cuales pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, reguladores del pH, bacteriostáticos, solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, o agentes de suspensión o espesantes.

Los ejemplos de los vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de tensoactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes de dispersión. Se puede asegurar la prevención de la acción de los microorganismos sobre los presentes compuestos mediante la inclusión de diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, cloro-butanol, ácido sórbico de fenol, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares, en las composiciones. En adición, se puede provocar una absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que demoren la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el objeto de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable hacer más lenta la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo que tenga una pobre solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. De una manera alternativa, se lleva a cabo la absorción demorada de una forma de fármaco parenteralmente administrada mediante la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectable se hacen mediante la formación de matrices microencapsuladas de los presentes compuestos en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-políglícólido. Dependiendo de la proporción del fármaco al polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli-(orto-ésteres) y poli-(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan mediante el atrape del fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con el tejido corporal.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos a seres humanos y animales, se pueden dar por sí mismos o como una composición farmacéutica que contenga, por ejemplo, del 0.1 al 99 % (más preferiblemente, del 10 al 30 %) del ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las preparaciones de la presente invención se pueden dar oralmente, parenteralmente, tópicamente, o rectalmente. Desde luego, se dan en las formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en tabletas o en la forma de cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción para los ojos, ungüento, supositorio, etc., administración mediante inyección, infusión o inhalación; administración tópica mediante loción o ungüento; y administración rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración oral.

Las expresiones "administración parenteral" y "administrado parenteralmente", como se utilizan en la presente, significan los modos de administración diferentes de la administración enteral y tópica, usualmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, la inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, e intraesternal.

Las expresiones "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica", y "administrado periféricamente", como se utilizan en la presente, significan la administración de un compuesto, fármaco, u otro material, diferente de hacerlo directamente en el sistema nervioso central, de tal manera que entre al sistema del paciente y, por lo tanto, se someta al metabolismo y a otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

Estos compuestos se pueden administrar a seres humanos y a otros animales para terapia mediante cualquier vía de administración adecuada, incluyendo oralmente, nasalmente, como por ejemplo, mediante un aerosol, rectalmente, intravaginalmente, parenteralmente, intracisternalmente, y tópicamente, mediante polvos, ungüentos o gotas, incluyendo bucalmente y sublingualmente.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, los cuales

se pueden utilizar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante los métodos convencionales conocidos por los expertos en este campo.

5 Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición, y modo de administración particulares, sin que sean tóxicos para el paciente.

10 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o del éster, sal, o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o el metabolismo del compuesto particular empleado, la velocidad y el grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos, y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la condición, la salud general y la historia médica previa del paciente que se esté tratando, y factores similares bien conocidos en el ámbito médico.

15 Un médico o veterinario que tenga una experiencia ordinaria en la materia puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría iniciar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica en niveles más bajos que los requeridos, con el objeto de lograr el efecto terapéutico deseado, y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

20 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que sea la dosis más baja efectiva para producir un efecto terapéutico. Esta dosis efectiva dependerá en general de los factores descritos anteriormente. En términos generales, las dosis oral, intravenosa, intracerebro-ventricular y subcutánea de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se utilicen para los efectos analgésicos indicados, estarán en el intervalo de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal al día.

25 Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo se puede administrar como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas por separado a intervalos apropiados a través de todo el día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria. La dosificación preferida es una administración al día.

Aunque es posible que un compuesto de la presente invención se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una formulación (composición) farmacéutica.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular para su administración en cualquier forma conveniente para utilizarse en medicina humana o veterinaria, por analogía con otros productos farmacéuticos.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los presentes compuestos, como se describe anteriormente, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para su administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquéllas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, líquidos (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), tabletas, bolos, polvos, gránulos, pastas para su aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento o aspersion aplicada a la piel, pulmones, o membranas mucosas; o (4) intravaginalmente o intra-rectalmente, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) sublingualmente o bucalmente; (6) ocularmente; (7) transdérmicamente; u (8) nasalmente.

El término "tratamiento" pretende abarcar también la profilaxis, terapia y curación.

45 El paciente que reciba este tratamiento es cualquier animal que lo necesite, incluyendo primates, en particular, los seres humanos, y otros mamíferos, tales como equinos, reses, cerdos y ovejas; y aves de corral y mascotas en general.

50 El compuesto de la invención se puede administrar como tal o en mezclas con vehículos farmacéuticamente aceptables y también se puede administrar en conjunto con agentes antimicrobianos, tales como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y glucopéptidos. La terapia conjunta, por consiguiente, incluye la administración en secuencia, simultánea y separada del compuesto activo de una manera en que no desaparezcan enteramente los efectos terapéuticos del primer compuesto administrado cuando se administre el siguiente.

55 La tecnología de microemulsión puede mejorar la biodisponibilidad de algunos agentes farmacéuticos lipofílicos (insolubles en agua). Los ejemplos incluyen Trimetrina (Dordunoo, S. K. et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12), 1685-1713, 1991 y REV 5901 (Sheen, P. C., et al., J Pharm Sci 80(7), 712-714, 1991). Entre otras cosas, la microemulsión proporciona una mejor biodisponibilidad al dirigir preferencialmente la absorción hacia el sistema linfático en lugar del sistema circulatorio, desviándose de esta manera del hígado, y previniendo la

destrucción de los compuestos en la circulación hepatobiliar.

Aunque se contemplan todos los vehículos anfífilos adecuados, los vehículos actualmente preferidos son en términos generales aquéllos que tengan el estado de generalmente reconocidos como seguros (GRAS), y que puedan tanto solubilizar el compuesto de la presente invención como microemulsionarlo en una etapa posterior cuando la solución entre en contacto con una fase de agua compleja (tal como una encontrada en el tracto gastrointestinal humano). Usualmente, los ingredientes anfífilos que satisfacen estos requerimientos tienen valores de HLB (balance hidrofílico a lipofílico) de 2 a 20, y sus estructuras contienen radicales alifáticos de cadena recta en el intervalo de 6 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos son los glicéridos grasos polietilenglicolizados y los polietilenglicoles.

- 5
- 10 Se contemplan en particular los vehículos anfífilos comercialmente disponibles, incluyendo la serie Gelucire, Labrafil, Labrasol, o Lauroglicol (todos elaborados y distribuidos por Gattefosse Corporation, Saint Priest, Francia), mono-oleato de PEG, di-oleato de PEG, mono-laurato y di-laurato de PEG, Lecitina, Polisorbato 80, etc. (producidos y distribuidos por un número de compañías en EUA y en todo el mundo).

- 15 Los polímeros hidrofílicos adecuados para utilizarse en la presente invención son aquéllos que sean fácilmente solubles en agua, que se puedan unir de una manera covalente a un lípido formador de vesículas, y que sea tolerados *in vivo* sin efectos tóxicos (es decir, que sean biocompatibles). Los polímeros adecuados incluyen polietilenglicol (PEG), ácido poliláctico (también denominado como poliláctido), ácido poliglicólico (también denominado como poliglicólido), un copolímero de ácido poliláctico-poliglicólico, y poli-alcohol vinílico. Los polímeros preferidos son aquéllos que tienen un peso molecular de aproximadamente 100 o 120 Dalton hasta
- 20 aproximadamente 5,000 o 10,000 Dalton, y de una manera más preferible de aproximadamente 300 Dalton a aproximadamente 5,000 Dalton. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 100 a aproximadamente 5,000 Dalton, y de una manera más preferible que tiene un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 5,000 Dalton. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol de 750 Dalton (PEG(750)). Los polímeros también se
- 25 pueden definir por el número de monómeros en los mismos; una realización preferida de la presente invención utiliza polímeros de al menos aproximadamente 3 monómeros, tales como polímeros de PEG consistentes en tres monómeros (de aproximadamente 150 Dalton).

- 30 Otros polímeros hidrofílicos que pueden ser adecuados para utilizarse en la presente invención incluyen polivinilpirrolidona, poli-metoxazolona, poli-etil-oxazolona, poli-hidroxi-propil-metacrilamida, poli-metacrilamida, poli-dimetilacrilamida, y las celulosas derivadas, tales como hidroximetil-celulosa o hidroxietil-celulosa.

- En ciertas realizaciones, la formulación de la presente invención comprende un polímero biocompatible seleccionado a partir del grupo que consiste en poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, polímeros de polivinilo, poliglicólidos, polisiloxanos, poliuretanos y copolímeros de los mismos, celulosas, polipropileno, polietilenos, poliestireno, polímeros de ácido láctico y ácido glicólico, polianhídridos,
- 35 poli(orto)ésteres, poli(ácido butílico), poli(ácido valérico), poli(láctido-co-caprolactona), polisacáridos, proteínas, poli-ácidos hialurónicos, poli-ciano-acrilatos, y mezclas o copolímeros de los mismos.

- Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos, consistentes en 6, 7, u 8 unidades de glucosa, designadas por las letras griegas alfa, beta, o gamma, respectivamente. No se sabe que existan ciclodextrinas con menos de 6 unidades de glucosa. Las unidades de glucosa están enlazadas mediante enlaces alfa-1,4-glucosídicos. Como una consecuencia de la conformación de la cadena de las unidades de azúcar, todos los grupos hidroxilo secundario (en C-2, C-3) se localizan sobre un lado del anillo, mientras que todos los grupos hidroxilo primario en C-6 están situados sobre el otro lado. Como un resultado, las caras externas son hidrofílicas, haciendo que las ciclodextrinas sean solubles en agua. En contraste, las cavidades de las ciclodextrinas son hidrofóbicas, debido a que están
- 40 revestidas por el hidrógeno de los átomos C-3 y C-5, y por los oxígenos tipo éter. Estas matrices permiten formar complejos con una variedad de compuestos relativamente hidrofóbicos, incluyendo, por ejemplo, compuestos esteroideos, tales como 17.beta-estradiol (véase, por ejemplo, van Uden et al., *Plant Cell Tiss. Org. Cult.* 38:1-3-113 (1994)). La formación de complejo tiene lugar mediante interacciones de Van der Waals, y mediante la formación del enlace de hidrógeno. Para una revisión general de la química de las ciclodextrinas, véase Wenz, Agnew. Chem. Int. Ed. Engl., 33:803-822 (1994).
- 45

- 50 Las propiedades fisicoquímicas de los derivados de ciclodextrina dependen mucho de la clase y del grado de sustitución. Por ejemplo, su solubilidad en agua está en el intervalo desde insoluble (por ejemplo, triacetil-beta-ciclodextrina) hasta 147 % soluble (peso/volumen) (G-2-beta-ciclodextrina). En adición, son solubles en muchos solventes orgánicos. Las propiedades de las ciclodextrinas hacen posible controlar la solubilidad de diferentes componentes de la formulación mediante el aumento o la disminución de su solubilidad.

- 55 Se han descrito numerosas ciclodextrinas y los métodos para su preparación. Por ejemplo, Parmeter (I) et al. (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,453,259), y Gramera et al. (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,459,731), describieron las ciclodextrinas electroneutras. Otros derivados incluyen las ciclodextrinas con propiedades catiónicas [Parmeter (II), Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,453,257], las ciclodextrinas reticuladas insolubles (Sohms, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica

Número 3,420,788), y las ciclodextrinas con propiedades aniónicas [Parmeter (III), Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,426,011]. Entre los derivados de ciclodextrina con propiedades aniónicas, se han adjuntado a la ciclodextrina progenitora los ácidos carboxílicos, ácidos fosforosos, ácidos fosfinosos, ácidos fosfónicos, ácidos fosfóricos, ácidos tiosulfónicos, ácidos tiosulfínicos, y ácidos sulfónicos [véase Parmeter (III), *supra*]. Adicionalmente, los derivados de sulfoalquil-éter-ciclodextrina han sido descritos por Stella et al. (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,134,217).

Los liposomas consisten de al menos una membrana de bicapa de lípido que encierra a un compartimiento interno acuoso. Los liposomas se pueden caracterizar por el tipo de membrana y por el tamaño. Las vesículas unilamelares pequeñas (SUVs) tienen una sola membrana, y típicamente están en el intervalo de entre 0.02 y 0.05 micras de diámetro; las vesículas unilamelares grandes (LUVs) son típicamente mayores de 0.05 micras. Las vesículas grandes oligolamelares y las vesículas multilamelares tienen múltiples capas de membrana, normalmente concéntricas, y son típicamente mayores de 0.1 micras. Los liposomas con varias membranas no concéntricas, es decir, varias vesículas más pequeñas contenidas dentro de una vesícula más grande, se denominan como vesículas multivesiculares.

Un aspecto de la presente invención se refiere a las formulaciones que comprenden liposomas, las cuales contienen un compuesto de la presente invención, en donde la membrana del liposoma se formula para proporcionar a un liposoma una mayor capacidad portadora. De una manera alternativa o en adición, el compuesto de la presente invención puede estar contenido dentro, o adsorbido sobre, la bicapa del liposoma. El compuesto de la presente invención se puede acumular con un tensoactivo de lípido, y puede ser portado dentro del espacio interno del liposoma; en estos casos, la membrana del liposoma se formula para resistir los efectos alteradores del aglomerado de agente con actividad de superficie.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la bicapa de lípido de un liposoma contiene lípidos derivados con polietilenglicol (PEG), de tal manera que la cadena de PEG se extiende desde la superficie interna de la bicapa de lípido hacia el espacio interno encapsulado por el liposoma, y se extiende desde el exterior de la bicapa de lípido hasta el medio ambiente circundante.

Los agentes activos contenidos dentro de los liposomas de la presente invención están en una forma solubilizada. Los agregados de tensoactivo y agente activo (tales como emulsiones o micelios que contengan al agente activo de interés) se pueden atrapar dentro del espacio interno de los liposomas de acuerdo con la presente invención. Un tensoactivo actúa para dispersar y solubilizar al agente activo, y se puede seleccionar a partir de cualquier tensoactivo alifático, cicloalifático o aromático adecuado, incluyendo, pero no limitándose a, las lisofosfatidil-colinas (LPCS) biocompatibles de diferentes longitudes de cadena (por ejemplo, de aproximadamente 14 átomos de carbono a aproximadamente 20 átomos de carbono). También se pueden utilizar lípidos derivados de polímero, tales como lípidos de PEG, para la formación de los micelios, debido a que actuarán para inhibir la fusión del micelio/membrana, y debido a que la adición de un polímero a las moléculas de tensoactivo reduce la CMC del tensoactivo y ayuda a la formación del micelio. Se prefieren los tensoactivos con CMCs en el intervalo micromolar; se pueden utilizar tensoactivos con CMC más alta para preparar los micelios atrapados dentro de los liposomas de la presente invención; sin embargo, los monómeros del tensoactivo de micelios podrían afectar a la estabilidad de la bicapa del liposoma, y serían un factor en el diseño de un liposoma de una estabilidad deseada.

Los liposomas de conformidad con la presente invención se pueden preparar mediante cualquiera de una variedad de técnicas conocidas en este campo. Véase, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,235,871; Solicitud del TCP Publicada Número WO 96/14057; New RRC, Liposomes: A practical approach, IRL Press, Oxford (1990), páginas 33-104; Lasic DD, Liposomes from physics to applications, Elsevier Science Publishers BV, Ámsterdam, 1993.

Por ejemplo, los liposomas de la presente invención se pueden preparar mediante la difusión de un lípido derivado con un polímero hidrofílico en los liposomas preformados, tal como mediante la exposición de los liposomas preformados a los micelios compuestos de polímeros injertados con lípido, en concentraciones de lípido correspondientes al porcentaje molar final del lípido derivado que se desee en el liposoma. También se pueden formar liposomas que contengan un polímero hidrofílico mediante homogeneización, hidratación de campo de lípido, o técnicas de extrusión, como se conocen en este campo.

En un aspecto de la presente invención, los liposomas se preparan para tener tamaños sustancialmente homogéneos en un intervalo de tamaños seleccionado. Un método de dimensionamiento efectivo involucra extruir una suspensión acuosa de los liposomas a través de una serie de membranas de policarbonato que tengan un tamaño de poros uniforme seleccionado; el tamaño de poros de la membrana corresponderá aproximadamente con los tamaños más grandes de los liposomas producidos mediante la extrusión a través de esa membrana. Véase, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,737,323 (12 de abril de 1988).

Las características de liberación de una formulación de la presente invención dependen del material encapsulante, de la concentración del fármaco encapsulado, y de la presencia de modificadores de liberación. Por ejemplo, la liberación se puede manipular para ser dependiente del pH, por ejemplo utilizando un recubrimiento sensible al pH que se libere solamente en un bajo pH, como en el estómago, o en un pH más alto, como en el intestino. Se puede

utilizar un recubrimiento entérico para evitar que ocurra la liberación hasta después de pasar a través del estómago. Se pueden utilizar múltiples recubrimientos o mezclas de cianamida encapsulada en diferentes materiales para obtener una liberación inicial en el estómago, seguida por una liberación posterior en el intestino. La liberación también se puede manipular mediante la inclusión de sales o agentes formadores de poros, los cuales pueden aumentar la absorción de agua o la liberación del fármaco mediante difusión desde la cápsula. También se pueden utilizar excipientes que modifiquen la solubilidad del fármaco para controlar la velocidad de liberación. También se pueden incorporar agentes que mejoren la degradación de la matriz o la liberación desde la matriz. Se pueden agregar al fármaco, se pueden agregar como una fase separada (es decir, como particulados), o se pueden co-disolver en la fase polimérica dependiendo del compuesto. En todos los casos, la cantidad debe ser de entre el 0.1 y el 30 % (peso/peso de polímero). Los tipos de mejoradores de la degradación incluyen las sales inorgánicas, tales como sulfato de amonio y cloruro de amonio, los ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido benzoico, y ácido ascórbico; las bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de zinc, e hidróxido de zinc; y las bases orgánicas, tales como sulfato de protamina, espermina, colina, etanolamina, dietanolamina, y tri-etanolamina; y los tensoactivos, tales como Tween® y Pluronic®. Los agentes formadores de poros que agregan microestructura a las matrices (es decir, compuestos solubles en agua tales como sales inorgánicas y azúcares) se agregan como particulados. El intervalo debe estar entre el 1 y el 30 % (peso/peso de polímero).

La absorción también se puede manipular mediante la alteración del tiempo de residencia de las partículas en el intestino. Esto se puede lograr, por ejemplo, recubriendo la partícula con, o seleccionando como el material encapsulante, un polímero adhesivo mucoso. Los ejemplos incluyen la mayoría de los polímeros con grupos carboxilo libres, tales como quitosano, celulosas, y en especial poliacrilatos (como se utilizan en la presente, los poliacrilatos se refieren a los polímeros que incluyen grupos acrilato y grupos acrilato modificados, tales como cianoacrilatos y metacrilatos).

#### Combinaciones farmacéuticas

La invención se refiere en especial al uso de un compuesto de la fórmula I (o de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I) en el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas en la presente; en donde la respuesta al tratamiento es benéfica, como se demuestra, por ejemplo, por la eliminación parcial o completa de uno o más de los síntomas de la enfermedad hasta llevar a cabo la curación o la remisión.

Dada la función central del ER- $\alpha$  en el desarrollo y progreso del cáncer de mama, los compuestos que se dan a conocer en la presente son útiles en el tratamiento de cáncer de mama, ya sea solos o bien en combinación con otros agentes utilizados para tratar cáncer de mama, incluyendo, pero no limitándose a, los inhibidores de aromatasa, antraciclinas, platinas, agentes alquilantes de mostaza de nitrógeno, y taxanos. Los agentes utilizados para tratar cáncer de mama, incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel, anastrozol, exemestano, ciclofosfamida, epirubicina, fulvestrant, letrozol, gemcitabina, trastuzumab, pegfilgrastim, filgrastim, tamoxifeno, docetaxel, toremifeno, vinorelbina, capecitabina e ixabepilona.

Además, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de cáncer de mama, ya sea solos o bien en combinación con otros agentes que modulen otras sendas críticas en el cáncer de mama, incluyendo, pero no limitándose a, aquéllos que tienen como objetivo IGF1R, EGFR, erB-B2 y el eje PI3K/AKT/mTOR, el eje Rb incluyendo CDK4/6 y D-ciclinas, HSP90, PARP y/o desacetilasas de histona.

Un compuesto de la invención, por consiguiente, también se puede utilizar en combinación con los siguientes:

*Inhibidores de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF):* Bevacizumab (vendido bajo la marca comercial registrada Avastin® por Genentech/Roche), axitinib, (N-metil-2-[[3-[(E)-2-piridin-2-il-etenil]-1H-indazol-6-il]-sulfanil]-benzamida, también conocida como AG013736, y descrita en la Publicación Internacional del TCP Número WO 01/002369), alaninato de Brivanib ((S)(R)-2-amino-propanoato de 1-(4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metil-pirrol-2-il)-[1,2,4]-triazin-6-iloxi)-propan-2-il), también conocido como BMS-582664), motesanib (N-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinil-metil)-amino]-3-piridin-carboxamida, y descrita en la Publicación Internacional del TCP Número WO 02/066470), pasireotida (también conocida como SOM230, y descrita en la Publicación Internacional del TCP Número WO 02/010192), sorafenib (vendido bajo el nombre comercial Nexavar®);

*Inhibidores del receptor de HER2:* Trastuzumab (vendido bajo la marca comercial registrada Herceptin® por Genentech/Roche), neratinib (también conocido como HKI-272, (2E)-N-[4-[[3-cloro-4-[(piridin-2-il)-metoxi]-fenil]-amino]-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-4-(dimetil-amino)-but-2-enamida, y descrita en la Publicación Internacional del TCP Número WO 05/028443), lapatinib o ditosilato de lapatinib (vendido bajo la marca comercial registrada Tykerb® por GlaxoSmithKline);

*Anticuerpos CD20:* Rituximab (vendido bajo las marcas comerciales registradas Riuxan® y MabThera® por Genentech/ Roche), tositumomab (vendido bajo las marcas comerciales registradas Bexxar® por GlaxoSmithKline), ofatumumab (vendido bajo la marca comercial registrada Arzerra® por GlaxoSmithKline);

*Inhibidores de tirosina quinasa:* Clorhidrato de erlotinib (vendido bajo la marca comercial registrada Tarceva® por Genentech/Roche), Linifanib (N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)-fenil]-N'-(2-fluoro-5-metil-fenil)-urea, también conocida

como ABT 869, disponible en Genentech), malato de sunitinib (vendido bajo el nombre comercial Sutent® por Pfizer), bosutinib (4-[(2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)-amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-quinolin-3-carbonitrilo, también conocido como SKI-606, y descrito en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,780,996), dasatinib (vendido bajo el nombre comercial Sprycel® por Bristol-Myers Squibb), armala (también conocida como pazopanib, vendido bajo el nombre comercial Votrient® por GlaxoSmithKline), imatinib y mesilato de Imatinib (vendidos bajo los nombres comerciales Glivec® y Gleevec® por Novartis);

*Inhibidores de quinasa Bcr/Abl:* Clorhidrato de nilotinib (vendido bajo el nombre comercial Tassigna® por Novartis);

*Inhibidores de la síntesis del ADN:* Capecitabina (vendida bajo la marca comercial registrada Xeloda® por Roche), clorhidrato de gemcitabina (vendida bajo la marca comercial registrada Gemzar® por Eli Lilly and Company), nelarabina ((2R,3S,4R,5R)-2-(2-amino-6-metoxi-purin-9-il)-5-(hidroxi-metil)-oxolano-3,4-diol, vendido bajo los nombres comerciales Arranon® y Atriance® por GlaxoSmithKline);

*Agentes antineoplásicos:* oxaliplatina (vendida bajo el nombre comercial Eloxatin® por Sanofi-Aventis y descrita en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,169,846);

*Inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR):* Gefitinib (vendido bajo el nombre comercial Iressa®), N-[4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-7-[[[3"S"]-tetra-hidro-3-furanil]-oxi]-6-quinazolinil]-4-(dimetil-amino)-2-butenamida, vendida bajo el nombre comercial Tovok® por Boehringer Ingelheim), cetuximab (vendido bajo el nombre comercial Erbitux® por Bristol-Myers Squibb), panitumumab (vendido bajo el nombre comercial Vectibix® por Amgen);

*Inhibidores de la dimerización de HER:* Pertuzumab (vendido bajo la marca comercial registrada Omnitarg® por Genentech);

*Moduladores del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) humano:* Filgrastim (vendido bajo el nombre comercial Neupogen® por Amgen);

*Inmunomoduladores:* Afutuzumab (disponibles en Roche®), pegfilgrastim (vendido bajo el nombre comercial Neulasta® por Amgen), lenalidomida (también conocida como CC-5013, vendida bajo el nombre comercial Revlimid®), talidomida (vendida bajo el nombre comercial Thalomid®);

*Inhibidores de CD40:* Dacetuzumab (también conocido como SGN-40 o huS2C6, disponibles en Seattle Genetics, Inc);

*Agonistas de los receptores pro-apoptóticos (PARAs):* Dulanermina (también conocida como AMG-951, disponible en Amgen/Genentech);

*Antagonistas de Hedgehog:* 2-cloro-N-[4-cloro-3-(2-piridinil)-fenil]-4-(metil-sulfonil)-benzamida (también conocida como GDC-0449, y descrita en la Publicación Internacional del TCP Número WO 06/028958);

*Inhibidores de PI3K:* 4-[2-(1H-indazol-4-il)-6-[[4-(metil-sulfonil)-piperazin-1-il]-metil]-tieno-[3,2-d]-pirimidin-4-il]-morfolina (también conocida como GDC 0941 y descrita en las Publicaciones Internacionales del TCP Números WO 09/036082 y WO 09/055730), 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-di-hidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il]-fenil]-propionitrilo (también conocido como BEZ 235 o NVP-BEZ 235, y descrito en la Publicación Internacional del TCP Número WO 06/122806);

*Inhibidores de Fosfolipasa A2:* Anagrelida (vendida bajo el nombre comercial Agrylin®);

*Inhibidores de BCL-2:* 4-[4-[[2-(4-cloro-fenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il]-metil]-1-piperazinil]-N-[[4-[[[1R]-3-(4-morfolinil)-1-[(tiofenil)-metil]-propil]-amino]-3-[(trifluoro-metil)-sulfonil]-fenil]-sulfonil]-benzamida (también conocida como ABT-263 y descrita en la Publicación Internacional del TCP Número WO 09/155386);

*Inhibidores de quinasa de la quinasa activada por mitógeno de las proteínas:* XL-518 (Cas No. 1029872-29-4, disponible en ACC Corp.);

*Inhibidores de aromatasa:* Exemestano (vendido bajo la marca comercial registrada Aromasin® por Pfizer), letrozol (vendido bajo el nombre comercial Femara® por Novartis), anastrozol (vendido bajo el nombre comercial Arimidex®);

*Inhibidores de topoisomerasa I:* Irinotecano (vendido bajo la marca comercial registrada Camptosar® por Pfizer), clorhidrato de topotecano (vendido bajo el nombre comercial Hycamtin® por GlaxoSmithKline);

*Inhibidores de topoisomerasa II:* etoposida (también conocida como VP-16 y fosfato de etoposida, vendido bajo los nombres comerciales Toposar®, VePesid® y Etopophos®), teniposida (también conocida como VM-26, vendida bajo el nombre comercial Vumon®);

*Inhibidores de mTOR:* Temsirolimus (vendido bajo el nombre comercial Torisel® por Pfizer), ridaforolimus



- (formalmente conocido como deferolimus, dimetil-fosfinato de (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-di-hidroxi-19,30-dimetoxi-15,17,21,23,29,35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-aza-triciclo-[30.3.1.0<sup>4.9</sup>]-hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-il]-propil]-2-metoxi-ciclohexilo, también conocido como AP23573 y MK8669, y descrito en la Publicación Internacional del TCP Número WO 03/064383), everolimus (vendido bajo el nombre comercial Afinitor® por Novartis);
- 5 *Inhibidores de la resorción ósea osteoclástica:* monohidrato de ácido 1-hidroxi-2-imidazol-1-il-fosfono-etil)-fosfónico (vendido bajo el nombre comercial Zometa® por Novartis);
- Conjugados de anticuerpo-fármaco CD33:* Gemtuzumab ozogamicina (vendida bajo el nombre comercial Mylotarg® por Pfizer/Wyeth);
- 10 *Conjugados de anticuerpo-fármaco CD22:* Inotuzumab ozogamicina (también referida como CMC-544 y WAY-207294, disponibles en Hangzhou Sage Chemical Co., Ltd.);
- Conjugados de anticuerpo-fármaco CD20:* Ibritumomab tiuxetano (vendido bajo el nombre comercial Zevalin®);
- Análogos de somatostatina:* octreotida (también conocida como acetato de octreotida, vendido bajo los nombres comerciales Sandostatin® y Sandostatin LAR®);
- 15 *Interleucina-11 (IL-11) sintética:* oprelvequina (vendida bajo el nombre comercial Neumega® por Pfizer/Wyeth);
- Eritropoietina sintética:* Darbepoietina alfa (vendida bajo el nombre comercial Aranesp® por Amgen);
- Inhibidores del activador del receptor para el factor nuclear  $\kappa$  B (RANK):* Denosumab (vendido bajo el nombre comercial Prolia® por Amgen);
- Peptidocuerpos miméticos de tromboipoietina:* Romiplostim (vendido bajo el nombre comercial Nplate® por Amgen);
- 20 *Estimulantes del crecimiento celular:* Palifermin (vendido bajo el nombre comercial Kepivance® por Amgen);
- Anticuerpos anti-receptores del factor de crecimiento tipo insulina-1 (IGF-1R):* Figitumumab (también conocido como CP-751,871, disponible en ACC Corp), robatumumab (CAS No. 934235-44-6);
- Anticuerpos anti-CS1:* Elotuzumab (HuLuc63, CAS No. 915296-00-3);
- Anticuerpos CD52:* Alemtuzumab (vendido bajo el nombre comercial Campath®);
- 25 *Inhibidores de CTLA-4:* Tremelimumab (anticuerpo monoclonal IgG2 disponible en Pfizer, anteriormente conocido como ticilimumab, CP-675,206), ipilimumab (anticuerpo CTLA-4, también conocido como MDX-010, CAS No. 477202-00-9);
- Inhibidores de la histona desacetilasa (HDI):* Voninostato (vendido bajo el nombre comercial Zolinza® por Merck);
- 30 *Agentes alquilantes:* Temozolomida (vendida bajo los nombres comerciales Temodar® y Temodal® por Schering-Plough/Merck), dactinomicina (también conocida como actinomicina-D y vendida bajo el nombre comercial Cosmegen®), melfalano (también conocido como L-PAM, L-sarcolisina, y mostaza de fenilalanina, vendida bajo el nombre comercial Alkeran®), altretamina (también conocida como hexametil-melamina (HMM), vendida bajo el nombre comercial Hexalen®), carmustina (vendida bajo el nombre comercial BiCNU®), bendamustina (vendida bajo el nombre comercial Treanda®), busulfano (vendido bajo los nombres comerciales Busulfex® y Myleran®),
- 35 carboplatina (vendida bajo el nombre comercial Paraplatin®), lomustina (también conocida como CCNU, vendida bajo el nombre comercial CeeNU®), cisplatina (también conocida como CDDP, vendida bajo los nombres comerciales Platinol® y Platinol®-AQ), clorambucil (vendido bajo el nombre comercial Leukeran®), ciclofosfamida (vendida bajo los nombres comerciales Cytoxan® y Neosar®), dacarbazina (también conocida como DTIC, DIC e imidazol-carboxamida, vendida bajo el nombre comercial DTIC-Dome®), altretamina (también conocida como hexametil-melamina (HMM) vendida bajo el nombre comercial Hexalen®), ifosfamida (vendida bajo el nombre comercial Ifex®),
- 40 procarbazona (vendida bajo el nombre comercial Matulane®), mecloretamina (también conocida como mostaza de nitrógeno, mustina y clorhidrato de mecloro-etamina, vendido bajo el nombre comercial Mustargen®), estreptozocina (vendida bajo el nombre comercial Zanosar®), tiotepa (también conocida como tiofosfamida, TESP A y TSPA, vendida bajo el nombre comercial Thioplex®);
- 45 *Modificadores de la respuesta biológica:* bacilo Calmette-guerin (vendido bajo los nombres comerciales theraCys® y TICE® BCG), denileucina difitox (vendida bajo el nombre comercial Ontak®);
- Antibióticos anti-tumorales:* doxorubicina (vendida bajo los nombres comerciales Adriamycin® y Rubex®), bleomicina (vendida bajo el nombre comercial lenoxane®), daunorubicina (también conocida como clorhidrato de daunorubicina, daunomicina, y clorhidrato de rubidomicina, vendido bajo el nombre comercial Cerubidina®),
- 50 daunorubicina liposomal (liposoma de citrato de daunorubicina, vendido bajo el nombre comercial Daunoxome®), mitoxantrona (también conocida como DHAD, vendida bajo el nombre comercial Novantrone®), epirubicina (vendida

bajo el nombre comercial Ellence<sup>MR</sup>), idarrubicina (vendida bajo los nombres comerciales Idamycin®, Idamycin PFS®), mitomicina C (vendida bajo el nombre comercial Mutamycin®);

*Agentes contra microtúbulos:* Estramustina (vendida bajo el nombre comercial Emcyl®);

5 *Inhibidores de catepsina K:* Odanacatib (también conocido como MK-0822, N-(1-ciano-ciclopropil)-4-fluoro-N<sup>2</sup>-{(1S)-2,2,2-tri-fluoro-1-[4'-(metil-sulfonil)-bifenil-4-il]-etil}-L-leucinamida, disponible en Lanzhou Chon Chemicals, ACC Corp., y ChemieTek, y descrito en la Publicación Internacional del TCP Número WO 03/ 075836);

*Análogos de epotilona B:* Ixabepilona (vendida bajo el nombre comercial Lxempra® por Bristol-Myers Squibb);

10 *Inhibidores de proteína de choque por calor (HSP):* Tanespimicina (17-alil-amino-17-desmetoxi-geldanamicina, también conocida como KOS-953 y 17-AAG, disponible en SIGMA, y descrita en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,261,989);

*Agonistas de TpoR:* Eltrombopag (vendido bajo los nombres comerciales Promacta® y Revolade® por GlaxoSmithKline);

*Agentes anti-mitóticos:* Docetaxel (vendido bajo el nombre comercial Taxotere® por Sanofi-Aventis);

*Inhibidores de esteroides suprarrenales:* amino-glutetimida (vendida bajo el nombre comercial Cytadren®);

15 *Anti-andrógenos:* Nilutamida (vendida bajo los nombres comerciales Nilandron® y Anandron®), bicalutamida (vendida bajo el nombre comercial Casodex®), flutamida (vendida bajo el nombre comercial Fulexin<sup>MR</sup>);

*Andrógenos:* Fluoximesterona (vendida bajo el nombre comercial Halotestin®);

*Inhibidores de proteasoma:* Bortezomib (vendido bajo el nombre comercial Velcade®);

20 *Inhibidores de CDK1:* Alvocidib (también conocido como flovopiridol o HMR-1275, 2-(2-cloro-fenil)-5,7-dihidroxi-8-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]-4-cromenona, y descrita en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,621,002);

*Agonistas de los receptores de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH):* Leuprolida o acetato de leuprolida (vendido bajo los nombres comerciales Viadure® por Bayer AG, Eligard® por Sanofi-Aventis y Lupron® por Abbott Lab);

25 *Agentes anti-neoplásicos de taxano:* Cabazitaxel (1-hidroxi-7β,10β-dimetoxi-9-oxo-5β,20-epoxitax-11-ene-2α,4,13α-triil-4-acetato-2-benzoato-13-[(2R,3S)-3-[(terbutoxi)-carbonil]-amino]-2-hidroxi-3-fenil-propanoato), larotaxel (benzoato de (2α,3ξ,4α,5β, 7α,10β,13α)-4,10-bis-(acetiloxi)-13-[(2R,3S)-3-[(terbutoxi-carbonil)-amino]-2-hidroxi-3-fenil-propanoil]-oxi)-1-hidroxi-9-oxo-5,20-epoxi-7,19-ciclotax-11-en-2-ilo);

30 *Agonistas del receptor 5HT1a:* Xaliprodeno (también conocido como SR57746, 1-[2-(2-naftil)-etil]-4-[3-(trifluoro-metil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahydro-piridina, y descrita en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,266,573);

*Vacunas de HPC:* Cervarix® vendido por GlaxoSmithKline, Gardasil® vendido por Merck;

*Agentes quelantes de hierro:* Deferasinox (vendido bajo el nombre comercial Exjade® por Novartis);

35 *Anti-metabolitos:* Claribina (2-cloro-desoxi-adenosina, vendida bajo el nombre comercial leustatin®), 5-fluoro-uracilo (vendido bajo el nombre comercial Adrucil®), 6-tioguanina (vendida bajo el nombre comercial Purinathol®), pemetrexed (vendido bajo el nombre comercial Alimta®), citarabina (también conocida como arabinosil-citosina (Ara-C), vendida bajo el nombre comercial Cytosar-U®), citarabina liposomal (también conocida como Ara-C Liposomal, vendida bajo el nombre comercial DepoCyt<sup>MR</sup>), decitabina (vendida bajo el nombre comercial Dacogen®), hidroxurea (vendida bajo los nombres comerciales Hidrea®, Droxia<sup>MR</sup> y Mylocel<sup>MR</sup>), fludarabina (vendida bajo el nombre comercial Fludara®), floxuridina (vendida bajo el nombre comercial FUDR®), cladribina (también conocida como 2-cloro-desoxi-adenosina (2-CdA) vendida bajo el nombre comercial Leustatin<sup>MR</sup>), metotrexato (también conocido como ametopterina, metotrexato-sodio (MTX), vendido bajo los nombres comerciales Rheumatrex® y Trexall<sup>MR</sup>), pentostatina (vendida bajo el nombre comercial Nipent®);

45 *Bisfosfonatos:* Pamidronato (vendido bajo el nombre comercial Aredia®), ácido zoledrónico (vendido bajo el nombre comercial Zometa®);

*Agentes desmetilantes:* 5-azacitidina (vendida bajo el nombre comercial Vidaza®), decitabina (vendida bajo el nombre comercial Dacogen®);

50 *Alcaloides de plantas:* Paclitaxel enlazado a proteína (vendido bajo el nombre comercial Abraxane®), vinblastina (también conocida como sulfato de vinblastina, vincalcucoblastina y VLB, vendida bajo los nombres comerciales Alkaban-AQ® y Velban®), vincristina (también conocida como sulfato de vincristina, LCR, y VCR, vendida bajo los

nombres comerciales Oncovin® y Vincasar Pfs®), vinorelbina (vendida bajo el nombre comercial Navelbine®), paclitaxel (vendido bajo los nombres comerciales Taxol y Onxal<sup>IMR</sup>);

5 *Retinoides*: Alitretinoína (vendida bajo el nombre comercial Panretin®), tretinoína (ácido retinoico todo *trans*, también conocido como ATRA, vendido bajo el nombre comercial Vesanoid®), Isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico, vendido bajo los nombres comerciales Accutane®, Amnesteem®, Claravis®, Clarus®, Decutan®, Isotane®, Izotech®, Oratane®, Isotret®, y Sotret®), bexaroteno (vendido bajo el nombre comercial Targretin®);

10 *Glucocorticosteroides*: Hidrocortisona (también conocida como cortisona, hidrocortisona succinato de sodio, fosfato de sodio de hidrocortisona, y vendida bajo los nombres comerciales Ala-Cort®, Fosfato de Hidrocortisona, Solu-Cortef®, Hydrocort Acetate® y Lanacort®), dexametazona ((8S,9R,10S,11S,13S, 14S,16R,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-17-(2-hidroxi-acetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,9, 10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta-[a]-fenantren-3-ona), prednisolona (vendida bajo los nombres comerciales Delta-Cortel®, Orapred®, Pediapred® y Prelone®), prednisona (vendida bajo los nombres comerciales Deltasone®, Liquid Red®, Meticorten® y Orasone®), metil-prednisolona (también conocida como 6-metil-prednisolona, Acetato de Metil-prednisolona, Succinato de Sodio de Metil-prednisolona, vendido bajo los nombres comerciales Duralone®, Medralone®, Medrol®, M-Prednisol® y Solu-Medrol®);

15

*Citoquinas*: Interleucina-2 (también conocida como aldesleucina e IL-2, vendida bajo el nombre comercial Proleukin®), interleucina-11 (también conocida como Oprevelkin, vendida bajo el nombre comercial Neumega®), interferón alfa (también conocido como IFN-alfa, vendido bajo los nombres comerciales Intron® A, y Roferon-A®);

20 *Agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)*: Goserelina (vendida bajo el nombre comercial Zoladex®);

*Progesteronas*: megestrol (también conocido como acetato de megestrol, vendido bajo el nombre comercial Megace®);

25 *Agentes citotóxicos varios*: Trióxido arsénico (vendido bajo el nombre comercial Trisenox®), asparaginasa (también conocida como L-asparaginasa, L-asparaginasa Erwinia, vendida bajo los nombres comerciales Elspar® y Kidrolase®);

Un compuesto de la fórmula I también se puede utilizar en combinación con las siguientes terapias aunadas:

*Fármacos contra la náusea*: Antagonistas del receptor NK-1: Casopitant (vendido bajo los nombres comerciales Rezonix® y Zunrisa® por GlaxoSmithKline); y

30 *Agentes citoprotectores*: Amifostina (vendida bajo el nombre comercial Ethyl®), leucovorina (también conocida como leucovorina-calcio, factor citrovorum y ácido folínico).

Ninguna de las citas de referencias hechas dentro de la presente descripción debe entenderse como una admisión de que las referencias citadas sean técnica anterior que pudiera afectar negativamente a la patentabilidad de la presente invención.

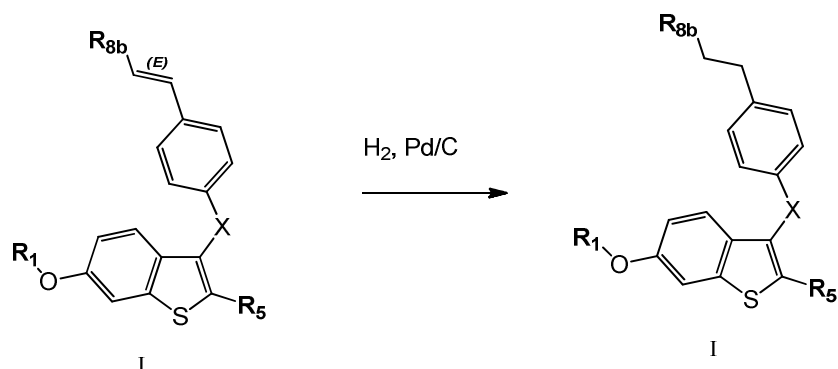
Procesos para la elaboración de los compuestos de la invención

35 La presente invención también incluye procesos para la preparación de los compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger a los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, los grupos hidroxilo, amino, imino, tio, o carboxilo, en donde se deseen éstos en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden utilizar los grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

40

Los compuestos de la fórmula I, mostrados en la presente, en donde R<sub>8a</sub> es hidrógeno, se pueden preparar procediendo como en el siguiente esquema de reacción general I:

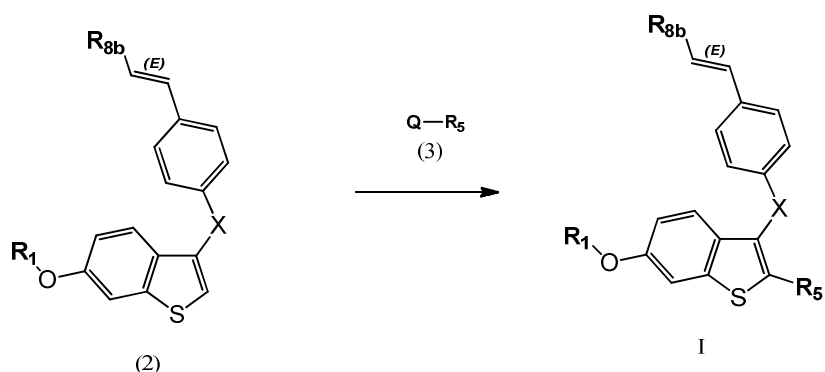
## Esquema de Reacción General I



en donde  $R_1$ ,  $R_5$  y  $R_{8b}$  son como se definen para la Fórmula I en el Resumen de la invención. Un compuesto de la fórmula I se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula I (en donde  $R_3$  tiene un doble enlace como se muestra anteriormente), con un agente de reducción adecuado (tal como  $H_2$ , y similares), y un catalizador adecuado (tal como Paladio sobre carbón ( $Pd/C$ ), o similares), bajo una presión adecuada (tal como de aproximadamente 1 atmósfera a aproximadamente 5 atmósferas). La reacción tiene lugar a aproximadamente  $0^\circ C$ - $50^\circ C$ , y puede tomar de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas para completarse.

Los compuestos de la fórmula I, mostrados en la presente, en donde  $R_{8a}$  es hidrógeno y  $R_3$  tiene un doble enlace, se pueden preparar procediendo como en el siguiente Esquema de reacción general II:

## Esquema de Reacción General II



en donde  $R_1$ ,  $R_5$  y  $R_{8b}$  son como se definen para la Fórmula I en el Resumen de la invención, y  $Q$  es un grupo saliente, tal como un halógeno o triflato. Un compuesto de la fórmula I se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula 2 con un compuesto de la fórmula 3 en la presencia de un catalizador adecuado (tal como Paladio, o similares), una base adecuada (tal como carbonato de potasio, y similares), y un ácido adecuado (tal como ácido pívico, o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente  $120^\circ C$ - $200^\circ C$ , y puede tomar de aproximadamente 1 a aproximadamente 18 horas para completarse.

Los ejemplos detallados de la síntesis de los compuestos de la fórmula I se pueden encontrar en los Ejemplos que se encuentran más adelante.

## Procesos adicionales para la elaboración de los compuestos de la invención

Un compuesto de la invención se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, mediante la reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. De una manera alternativa, se puede preparar una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención mediante la reacción de la forma del ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la fórmula I también se pueden modificar adjuntando las funcionalidades apropiadas para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Las modificaciones de esta clase se conocen en la técnica, e incluyen

5 aquéllas que aumentan la penetración en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central, testículos), aumentan la biodisponibilidad, aumentan la solubilidad para permitir la administración parenteral (por ejemplo, inyección, infusión), alteran el metabolismo y/o alteran la velocidad de secreción. Los ejemplos de este tipo de modificaciones incluyen, pero no se limitan a, esterificación, por ejemplo, con polietilenglicoles, derivación con pivaloiloxilo o sustituyentes de ácidos grasos, conversión hasta carbamatos, hidroxilación de anillos aromáticos, y sustitución de heteroátomos en anillos aromáticos. Siempre que se mencionen los compuestos de la fórmula I y/o los N-óxidos, tautómeros y/o las sales de los mismos (de preferencia farmacéuticamente aceptables), estos comprenden las fórmulas modificadas, mientras que, de preferencia, se refieren a las moléculas de la fórmula I, sus N-óxidos, tautómeros y/o sales.

10 De una manera alternativa, las formas de sal de los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando sales de los materiales de partida o intermediarios. En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos de la fórmula I en forma libre y aquéllos en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos o un compuesto de la fórmula I anteriormente en la presente y posteriormente en la presente, se debe entender para referirse al compuesto en forma libre y/o también a una o más sales de los mismos, como sea apropiado y conveniente, así como a uno o más solvatos, por ejemplo, hidratos.

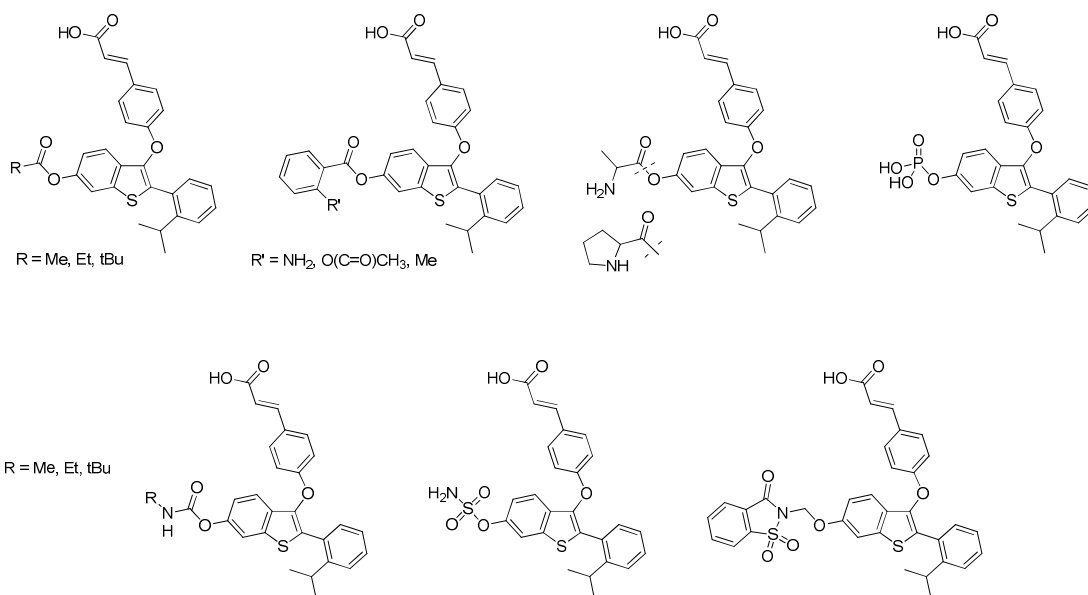
15 Las sales se forman, por ejemplo, como las sales de adición de ácido, de preferencia con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de la fórmula I, con un átomo de nitrógeno básico, en especial las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo, el ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido malónico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroxí-maleico, ácido metil-  
20 maleico, ácido ciclo-hexan-carboxílico, ácido adamantan-carboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido ftálico, ácido fenil-acético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metan- o etan-sulfónico, ácido 2-hidroxi-etan-sulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido 4-toluen-sulfónico, ácido 2-naftalen-sulfónico, ácido 1,5-naftalen-disulfónico, ácido 2- o 3-metil-bencen-sulfónico, ácido metil-sulfúrico, ácido etil-sulfúrico, ácido dodecil-sulfúrico, ácido N-ciclohexil-sulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos  
25 protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

30 Para los propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean las sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres (donde sea aplicable, en la forma de preparaciones farmacéuticas) y, por consiguiente, éstas son las preferidas.

35 Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de la forma de sal de adición de base o de sal de adición de ácido correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de ácido se puede convertir hasta la base libre correspondiente mediante el tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, una solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de la invención, en una forma de sal de adición de base se puede  
40 convertir hasta el ácido libre correspondiente mediante el tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

45 Los compuestos de la invención, en una forma no oxidada, se pueden preparar a partir de los N-óxidos de los compuestos de la invención, mediante el tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenil-fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares), en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) de 0°C a 80°C.

50 Los derivados de profármaco de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los métodos conocidos por aquéllos de una experiencia ordinaria en la materia (por ejemplo, para mayores detalles, véase Saulnier et al. (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Volumen 4, página 1985; Ferriz, J. M. et al., Current Pharmaceutical Design, 2010, 16, 2033-2052). Los ejemplos de los derivados de profármaco de los compuestos de la invención pueden ser:



Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden hacer por medios conocidos por aquéllos de una experiencia ordinaria en este campo. Se puede encontrar una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de los grupos protectores y su remoción en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª Edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Los compuestos de la presente invención convenientemente se pueden preparar, o formar, durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención convenientemente se pueden preparar mediante recristalización a partir de una mezcla de solventes acuosos/orgánicos, utilizando solventes orgánicos, tales como dioxina, tetrahidrofurano (THF) o metanol.

Los compuestos de la invención se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales mediante la reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diaestereoisoméricos, se separan los diaestereómeros, y se recuperan los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo utilizando derivados diaestereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, las sales diaestereoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.), y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diaestereómeros se pueden separar mediante cromatografía, o de preferencia, mediante las técnicas de separación/resolución basadas en las diferencias en la solubilidad. Entonces se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

En resumen, los compuestos de la fórmula I se pueden elaborar mediante un proceso que involucra:

- (a) aquéllos de los esquemas de reacción generales I y II; y
- (b) opcionalmente convertir un compuesto de la invención, en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c) opcionalmente convertir una forma de sal de un compuesto de la invención hasta una forma no de sal;
- (d) opcionalmente convertir una forma no oxidada de un compuesto de la invención hasta un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (e) opcionalmente convertir una forma de N-óxido de un compuesto de la invención hasta su forma no oxidada;
- (f) opcionalmente resolver un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
- (g) opcionalmente convertir un compuesto no derivado de la invención hasta un derivado de profármaco

farmacéuticamente aceptable; y

(h) opcionalmente convertir un derivado de profármaco de un compuesto de la invención hasta su forma no derivada.

5 Hasta donde no se describa particularmente la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de una manera análoga a los métodos conocidos en la técnica, o como se da a conocer en los Ejemplos posteriormente en la presente.

Un experto en la materia apreciará que las transformaciones anteriores son solamente representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que se pueden emplear similarmente otros métodos bien conocidos.

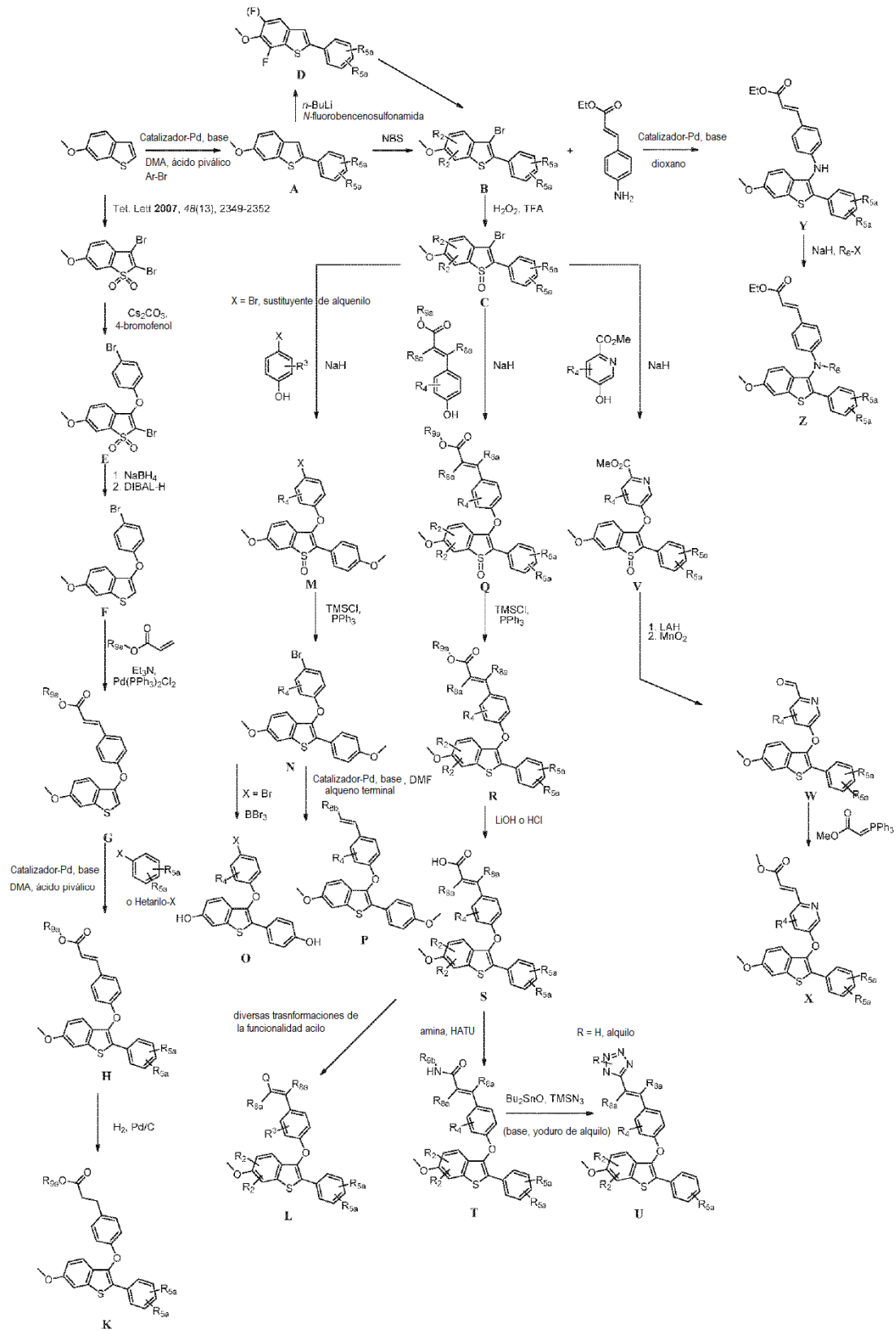
## 10 Ejemplos

Los siguientes ejemplos e intermediarios sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

15 Algunas abreviaturas utilizadas en los Ejemplos son como siguen: aq (acuoso); br (amplia); °C (grados Celsius);  $\delta$  RMN cambio químico en ppm campo abajo desde tetrametil-silano; d (doblete); DCE (1,2-dicloro-etano); DCM (dicloro-metano); DIEA (*N,N*-di-isopropil-etil-amina); DIBAL-H (hidruro de di-isobutil-aluminio); DMA (dimetil-acetamida); DME (dimetoxi-etano); DMF (*N,N*-dimetil-formamida); DMSO (sulfóxido de dimetilo); Et (etilo); EtOAc (acetato de etilo); g (gramos); h (horas); HATU (hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio); HRMS (espectrometría de masas de alta resolución); *i*-Pr (isopropilo); L (litros); LAH (hidruro de litio y aluminio); LC/MS (cromatografía de líquidos-espectrometría de masas); M (molaridad); m (multiplete); Me (metilo); mg (miligramos); MHz (megahertz); min (minutos); mL (mililitros);  $\mu$ L (microlitros); mmol (milimoles); N (normal); NBS (*N*-bromo-succinimida); *n*-Bu (butilo normal); *n*-BuLi (*n*-butil-litio); NMM (*N*-metil-morfolina); RMN (resonancia magnética nuclear); Ph (fenilo); pH (concentración  $-\log_{10}H^+$ ); ppm (partes por millón); q (cuarteto); s (singulete); sat. (saturado); t (triplete); *t*-Bu (terbutilo); Tf (trifluoro-metan-sulfonilo); TFA (ácido trifluoro-acético); Ts (*p*-toluen-sulfonilo); TsOH (ácido *p*-toluensulfónico); TBS (terbutil-dimetil-sililo); TEA (tri-etil-amina); THF (tetrahidrofurano); y TMS (trimetil-sililo).

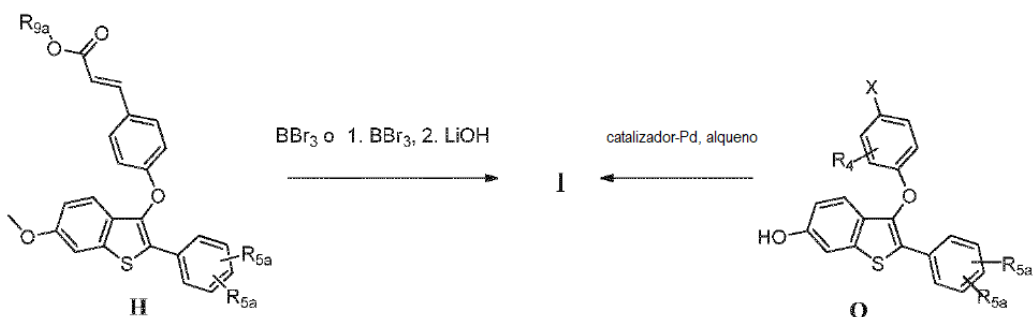
25 Todos los intermediarios requeridos para la preparación de los compuestos de la fórmula I se pueden preparar como se describe en el Esquema 1. El empleo de los intermediarios H, K, L, O, P, R, T, U, X y Z proporcionó la síntesis de los compuestos de la fórmula I utilizando las transformaciones descritas en el esquema 2. En algunas ocasiones los ejemplos se pueden convertir en ejemplos adicionales como se describe en la sección experimental.

Esquema de Reacción I

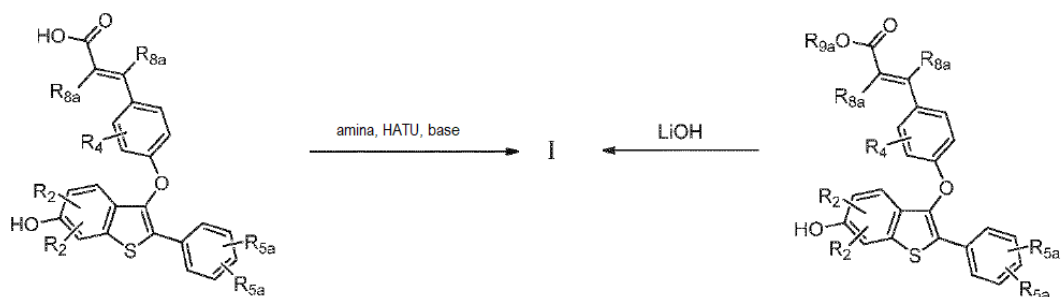




## Esquema de Reacción II

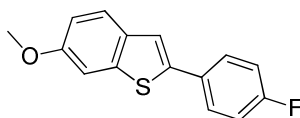


e intermediarios K, L, P, R, T, U, X, Z



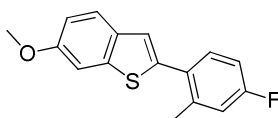
## Intermediarios A

2-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 1)



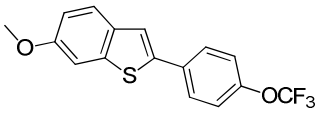
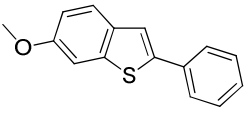
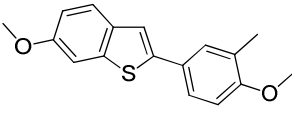
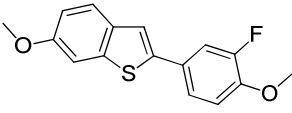
- 5 A un frasco para microondas de 5 mililitros se le agregó una solución de 6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (400 miligramos, 2.44 mili-moles) en DMA anhidra (3 mililitros), seguida por 1-bromo-4-fluoro-benceno (448 miligramos, 2.56 milimoles), cloro-[2-(diciclohexil-fosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil][2-(2-amino-etil)-fenil]-paladio(II) (Paladaciclo BrettPhos 1<sup>a</sup> generación, 97 mili-gramos, 0.12 milimoles), ácido trimetil-acético (746 miligramos, 7.31 milimoles), y carbonato de potasio (1.01 gramos, 7.31 milimoles). El frasco para microondas se selló, se purgó con nitrógeno, y se sometió a irradiación con microondas a 150°C durante 2 horas. Al completarse la mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo resultante se purificó por medio de trituración 2 veces con heptano, y el triturado restante (que contenía algo del producto) se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 30 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el 2-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (340 miligramos, 1.32 milimoles, 54 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ ppm = 3.79-3.93 (m, 3 H), 7.01 (dd, J = 8.59, 2.53 Hz, 1 H), 7.24-7.42 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 2.53 Hz, 1 H), 7.67-7.86 (m, 4 H). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 258.8.
- 10
- 15

2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 2)



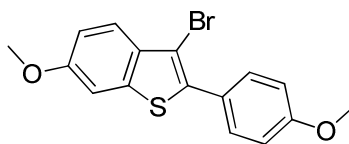
5 En un frasco para microondas de 20 mililitros, se suspendieron 6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (1 gramo, 6.09 milimoles), 2-bromo-5-fluoro-tolueno (0.808 mililitros, 6.39 milimoles), Paladaciclo BrettPhos (1<sup>a</sup> generación) (0.243 gramos, 0.304 milimoles), ácido trimetil-acético (1.866 gramos, 18.27 milimoles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.52 gramos, 18.27 milimoles) en DMA (10 mililitros). La reacción se calentó durante 90 minutos a 150°C bajo radiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM) y agua. La capa orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró, para proporcionar el producto crudo. El material crudo se concentró sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 100 % de heptanos), para proporcionar el 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (730 miligramos, 2.68 mili-moles, 44 % de rendimiento), como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.69 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 6.06, 8.59 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00 - 7.10 (m, 2H), 6.90 - 7.00 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon en una forma análoga utilizando el bromuro apropiado:

Estructura	Nombre	Datos Físicos
	6-metoxi-2-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 3)	LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 324.8
	6-metoxi-2-fenil-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 4)	LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 241.3
	6-metoxi-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 5)	LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 285.3
	2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 6)	LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 289.3

#### Intermediarios B

3-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 7)

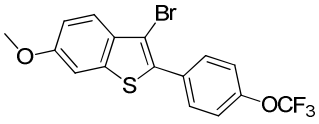
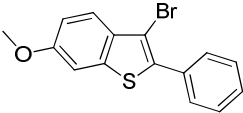
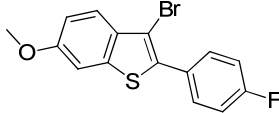
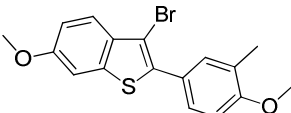


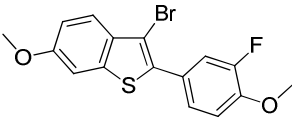
15

A un matraz de fondo redondo de 500 mililitros que contenía 6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (22 gramos, 81 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (250 mililitros) a 0°C, se le agregó NBS (15 gramos, 84 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 60 minutos, y entonces se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas adicionales. Al completarse la mezcla de reacción se concentró hasta un volumen del 50 %, y

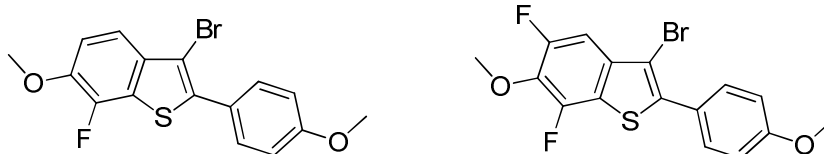
5 se apagó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La solución resultante se extrajo con dietil-éter 3 veces, y el solvente orgánico combinado se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el 3-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (27.5 gramos, 79 milimoles, 97 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.63 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.55-7.61 (m, 2 H), 7.19 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.96-7.02 (m, 1 H), 6.87-6.95 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante bromación a partir de los materiales de partida correspondientes como se describe anteriormente:

Estructura	Nombre	Datos Físicos
	3-bromo-6-metoxi-2-(4-(trifluorometoxi)-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 8)	LC/MS (m/z, M-H): 403.5
	3-bromo-6-metoxi-2-fenil-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 9)	
	3-bromo-2-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 10)	LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 338.1
	3-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 11)	

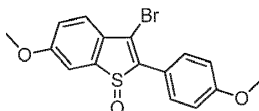
Estructura	Nombre	Datos Físicos
	3-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-metoxibenzo-[b]-tiofeno (Compuesto 12)	

3-bromo-7-fluoro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-benzo-[b]-tiofeno y 3-bromo-5,7-difluoro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-benzo-[b]-tiofeno (compuestos 13 y 14)



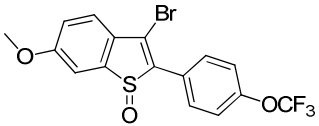
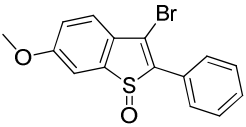
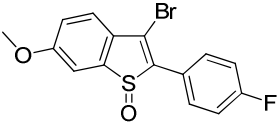
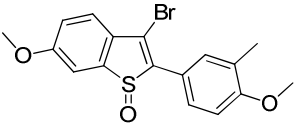
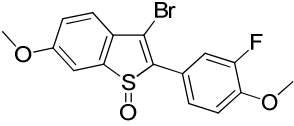
- 5 A un matraz de fondo redondo, una mezcla no separada de 7-fluoro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-benzo-[b]-tiofeno y 5,7-difluoro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-benzo-[b]-tiofeno (380 miligramos, 1.318 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), y la solución se enfrió hasta 0°C. A la solución se le agregó NBS (237 miligramos, 1.331 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, entonces se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró, para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se diluyó con dicloro-metano (DCM) y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado (tiosulfato de sodio). La capa orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con agua y dicloro-metano (DCM). La fase orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró, para proporcionar el producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 5 % de heptanos/EtOAc), para proporcionar el 3-bromo-7-fluoro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-benzo-[b]-tiofeno (211 miligramos, 0.575 milimoles, 43.6 % de rendimiento), y el 3-bromo-5,7-difluoro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-benzo-[b]-tiofeno (125 miligramos, 0.324 milimoles, 24.62 % de rendimiento). 3-bromo-7-fluoro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-benzo-[b]-tiofeno: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.56 - 7.66 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 1.01, 8.59 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.58, 8.59 Hz, 1H), 6.90 - 6.97 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). 3-bromo-5,7-difluoro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-benzo-[b]-tiofeno: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.53 - 7.68 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.15 - 7.27 (m, 1H), 7.07 (dt, J = 2.53, 8.59 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.02 (s, 3H).

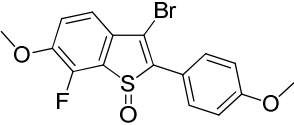
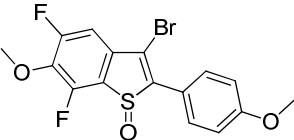
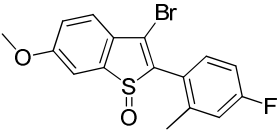
Intermediarios C 1-óxido de 3-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 15)



- 25 A una solución de 3-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-benzo-[b]-tiofeno (4 gramos, 11.45 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20.02 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (20.02 mililitros) por goteo, la reacción pasó desde un color naranja hasta un color café oscuro. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y entonces se agregó por goteo peróxido de hidrógeno (al 30 % en peso acuoso) (1.583 mililitros, 16.47 milimoles). Después de 90 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apagó con bisulfito de sodio (1.714 gramos, 16.47 milimoles) (se observó un burbujeo vigoroso), seguido por 3.0 mililitros de agua. La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 15 minutos, y entonces se concentró al vacío, para remover el dicloro-metano (DCM) y la mayor parte del ácido trifluoro-acético. El residuo se dividió entre dicloro-metano (DCM) (40 mililitros) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40 mililitros), y se separó. La capa orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 1 al 40 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el 1-óxido de 3-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-benzo-[b]-tiofeno (4.6 gramos, 10.08 milimoles, 88 % de rendimiento), como un sólido color naranja. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.51-7.65 (m, 2 H), 7.37-7.51 (m, 2 H), 7.08 (dd, J = 2.27, 8.34 Hz, 1 H), 6.79-6.96 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H).

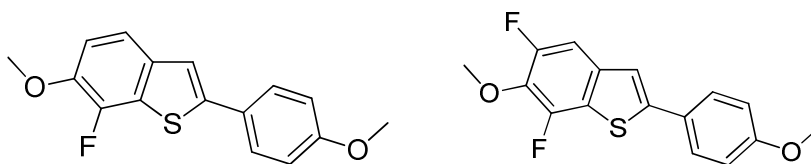
Los siguientes 1-óxidos de benzo-[b]-tiofeno se prepararon en una forma análoga a como se describe anteriormente:

Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>1-óxido de 3-bromo-6-metoxi-2-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 16)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 422.1</p>
	<p>1-óxido de 3-bromo-6-metoxi-2-fenil-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 17)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 337.0</p>
	<p>1-óxido de 3-bromo-2-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 18)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 355.0</p>
	<p>1-óxido de 3-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 19)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 381.1</p>
	<p>1-óxido de 3-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 20)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 385.0</p>

Estructura	Nombre	Datos Físicos
	1-óxido de 3-bromo-7-fluoro-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 21)	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm = 7.71 - 7.82 (m, $J$ = 8.59 Hz, 2H), 7.35 (d, $J$ = 8.08 Hz, 1H), 7.17 (t, $J$ = 8.08 Hz, 1H), 6.97 - 7.09 (m, $J$ = 9.09 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)
	1-óxido de 3-bromo-5,7-difluoro-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 22)	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm = 7.55 - 7.72 (m, 2H), 7.36 - 7.43 (m, 1H), 7.21 (t, $J$ = 7.83 Hz, 1H), 7.11 (t, $J$ = 8.59 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H)
	1-óxido de 3-bromo-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 23)	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm = 7.49 - 7.70 (m, 2H), 7.33 - 7.45 (m, 1H), 7.17 (dd, $J$ = 2.53, 8.59 Hz, 1H), 6.92 - 7.12 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)

## Intermediarios D

7-fluoro-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno y 5,7-difluoro-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (compuestos 24 y 25)



5

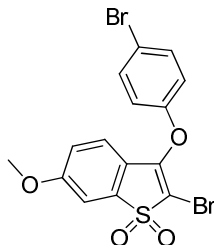
En un matraz de fondo redondo de 200 mililitros, se suspendió el 6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (4.5 gramos, 16.7 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (60 mililitros), y la solución se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ . A la solución enfriada se le agregó *n*-BuLi (2.5 M en hexanos, 11.65 mililitros, 29.1 milimoles) por goteo. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se calentó a  $0^\circ\text{C}$ , y se agitó durante 1 hora adicional haciendo que la mezcla de reacción entrara en solución y se hiciera negra. La mezcla de reacción se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ , y se le agregó *N*-fluoro-bencen-sulfonimida (9.19 gramos, 29.1 milimoles), haciendo que la mezcla de reacción se convirtiera hasta un color naranja transparente. Después de 20 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ , la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se apagó con metanol (MeOH), y se diluyó con dicloro-metano (DCM) y NaOH 1 N. La fase orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró, para proporcionar el producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , 100 % de heptano). Las fracciones se concentraron hasta obtener un sólido blanco, y se trituraron con metanol frío. El precipitado se desechó y el filtrado se concentró, para proporcionar el 7-fluoro-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno y el 5,7-difluoro-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno como una mezcla inseparable (1.8 gramos, aproximadamente el 35 % de rendimiento).

10

15

## Intermediarios E

1,1-dióxido de 2-bromo-3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 26)

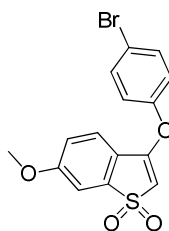


5 A una solución de 1,1-dióxido de 2,3-dibromo-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (2.50 gramos, 7.06 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron 4-bromo-fenol (1.344 gramos, 7.77 milimoles), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.90 gramos, 21.19 milimoles). La mezcla de reacción se hizo verde después de aproximadamente 1 minuto de agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se apagó con agua, y se diluyó con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró, para proporcionar el 1,1-dióxido de 2-bromo-3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (3.10 gramos, 6.95 milimoles, 98 % de rendimiento), como un sólido blanco, el cual se utilizó sin mayor purificación. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 3.83 (s, 3 H), 6.92-7.03 (m, 3 H), 7.25-7.35 (m, 2 H), 7.39-7.50 (m, 2 H).

10

## Intermediarios F

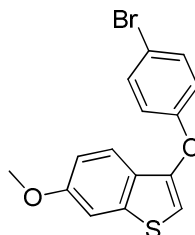
1,1-dióxido de 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 27)



15 Paso 1: A una solución de 1,1-dióxido de 2-bromo-3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (3.10 gramos, 6.95 mili-moles) en metanol (MeOH) (10 mililitros), y sulfóxido de dimetilo (DMSO) (30 mililitros), se le agregó NaBH<sub>4</sub> (0.789 gramos, 20.85 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se apagó con agua, y se diluyó con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró, para proporcionar el 1,1-dióxido de 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (2.47 gramos, 6.73 milimoles, 97 % de rendimiento), como un sólido grisáceo, el cual se utilizó sin mayor purificación. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 3.85 (s, 3 H), 5.38 (s, 1 H), 7.02-7.08 (m, 3 H), 7.22 (d, J = 2.53 Hz, 1 H), 7.47-7.60 (m, 3 H).

20

3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 28)

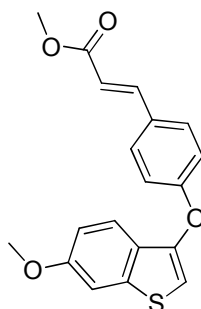


25 Paso 2: A una solución de 1,1-dióxido de 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (2.47 gramos, 6.73 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (90 mililitros), se le agregó DIBAL-H (1.0 M en dicloro-metano (DCM), 33.6 mililitros, 33.6 milimoles) en una porción. La mezcla se calentó a 75°C durante 2 horas, después de cuyo tiempo, la

- reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se apagó con EtOAc (32.9 mililitros, 336 milimoles). La solución resultante se agitó durante 10 minutos antes de agregar cuidadosamente 75 mililitros de agua y tartrato de sodio y potasio (33.100 gramos, 117 milimoles). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos y se diluyó con 75 mililitros de EtOAc. La capa orgánica se recolectó, se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró al vacío, para proporcionar el 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (1.9 gramos, 5.67 milimoles, 84 % de rendimiento), como un sólido blanco, el cual se utilizó sin mayor purificación. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 3.81 (s, 3 H), 6.46 (s, 1 H), 6.90 (d, *J* = 9.09 Hz, 3 H), 7.16-7.22 (m, 1 H), 7.31-7.40 (m, 2 H), 7.46 (d, *J* = 9.09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 336.8.

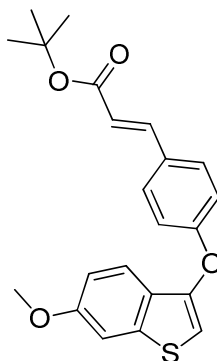
Intermediarios G

- 10 (*E*)-3-(4-((6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 29)



- 15 En un frasco para microondas, se suspendieron 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (500 miligramos, 1.49 milimoles), acrilato de metilo (770 miligramos, 8.95 milimoles), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (157 miligramos, 0.22 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (12 mililitros), y trietil-amina (1.039 mililitros, 7.46 milimoles). La reacción se calentó durante 60 minutos a 120°C bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM) y agua. La capa orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró para obtener el producto crudo.
- 20 El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 1 al 20 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (311 miligramos, 0.91 milimoles, 61 % de rendimiento), como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 1.46 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 6.28 (d, *J* = 16.17 Hz, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.90 (dd, *J* = 8.59, 2.02 Hz, 1 H), 7.00 (d, *J* = 8.59 Hz, 2 H), 7.21 (d, *J* = 2.02 Hz, 1 H), 7.37-7.48 (m, 3 H), 7.59 (d, *J* = 16.17 Hz, 1 H). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 341.1.

(*E*)-3-(4-((6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 30)



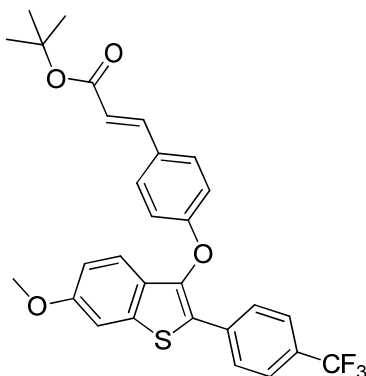
- 25 En un frasco para microondas, se suspendieron 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (4 gramos, 11.93 milimoles), acrilato de terbutilo (10.49 mililitros, 71.6 milimoles), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.256 gramos, 1.79 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (12 mililitros), y trietil-amina (8.32 mililitros, 59.7 milimoles). La reacción se calentó durante 60 minutos a 120°C bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM) y agua. La capa orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró para obtener el producto crudo.
- 30 El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 1 al 20 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (3 gramos, 7.84 milimoles, 66 % de rendimiento), como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.45-7.63 (m, 4 H), 7.27-7.33 (m, 1 H), 7.03-



7.13 (m, 2 H), 6.99 (dd,  $J = 8.8, 2.3$  Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.30 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 1.55 (s, 9 H).

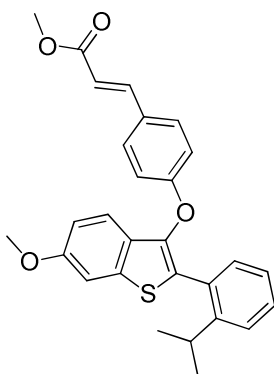
Intermediarios H

(*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 31)



- 5 A un frasco para microondas de 5 mililitros, se le agregó una solución de (*E*)-3-(4-((6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (50 miligramos, 0.13 milimoles) en DMA anhidra (1.5 mililitros), seguido por 1-bromo-4-(trifluoro-metil)-benceno (35.3 miligramos, 0.16 milimoles), cloro-[2-(diciclohexil-fosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil][2-(2-amino-etil)-fenil]-paladio(II) (Paladaciclo BrettPhos 1ª generación, 10.4 miligramos, 0.013 milimoles), ácido trimetil-acético (40.1 miligramos, 0.392 mili-moles), y carbonato de potasio (54.2 miligramos, 0.392 milimoles). El frasco para microondas se selló, se purgó y se retro-llenó con nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a irradiación con microondas durante 2 horas a 150°C. Al completarse la reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para dar un residuo color rojo-café, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 30 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (59.4 miligramos, 0.11 milimoles, 86 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm = 1.42-1.61 (m, 9 H), 3.77-3.98 (m, 3 H), 6.31 (d,  $J = 15.66$  Hz, 1 H), 6.87-7.04 (m, 3 H), 7.28 (d,  $J = 9.09$  Hz, 1 H), 7.46 (d,  $J = 2.53$  Hz, 1 H), 7.47-7.57 (m, 3 H), 7.65 (d,  $J = 8.08$  Hz, 2 H), 7.89 (d,  $J = 8.08$  Hz, 2 H). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 471.40.

(*E*)-3-(4-((2-(2-isopropil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 32)

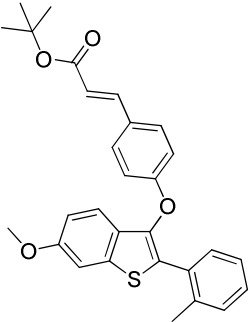
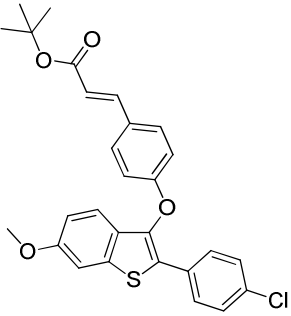
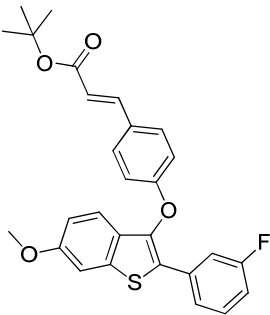


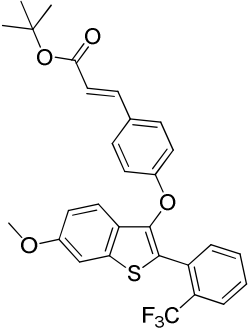
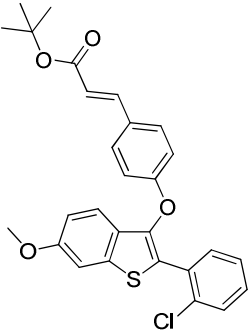
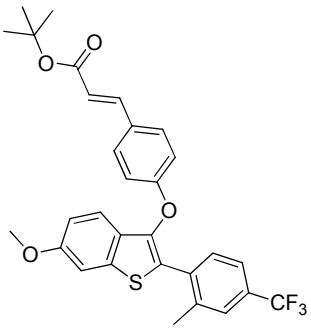
- 20 A un matraz que contenía el (*E*)-3-(4-((6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (800 miligramos, 2.35 mili-moles) en DMA anhidra (3.0 mililitros), se le agregó 1-yodo-2-isopropil-benceno (0.751 mililitros, 4.70 milimoles), seguido por cloro-[2-(diciclohexil-fosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil][2-(2-amino-etil)-fenil]-paladio(II) (Paladaciclo BrettPhos 1ª generación, 188 miligramos, 0.24 milimoles), ácido trimetil-acético (0.818 mililitros, 7.05 milimoles), y carbonato de potasio (974 miligramos, 7.05 milimoles). El matraz se selló, se purgó y se retro-llenó con nitrógeno, y la mezcla resultante se calentó a 150°C durante 2 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para dar un residuo color rojo-café, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 30 % de EtOAc/ heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((2-(2-isopropil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (675 mili-gramos, 1.48 milimoles, rendimiento del 63

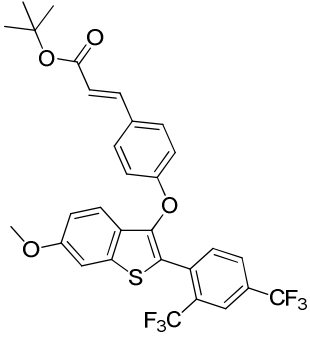
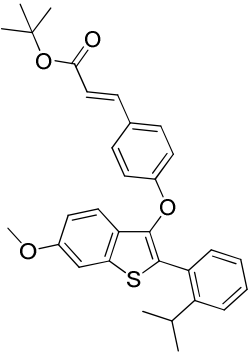
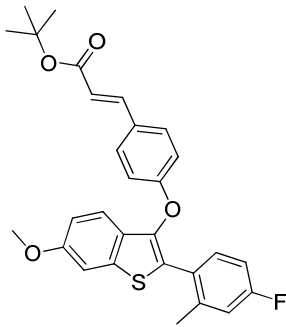
## ES 2 671 516 T3

%).). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.61 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 7H), 7.15 (ddd, J = 8.1, 5.7, 2.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 6.29 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.26 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 459.0.

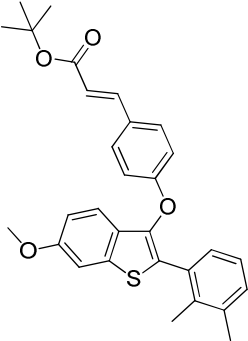
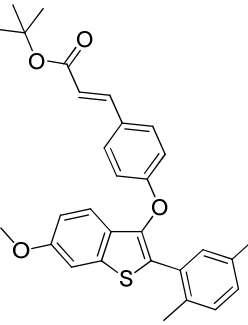
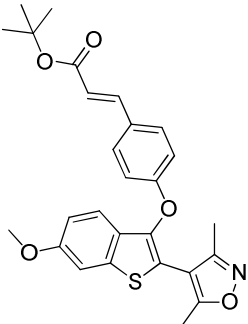
5 Los siguientes intermediarios H se prepararon de una forma similar al compuesto 31, utilizando los intermediarios G apropiados y el bromuro de arilo correspondiente como materiales de partida:

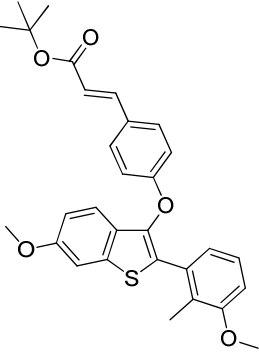
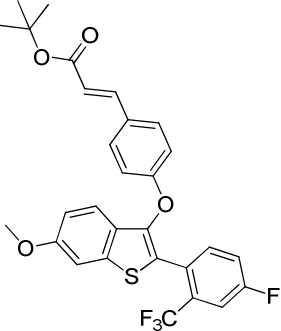
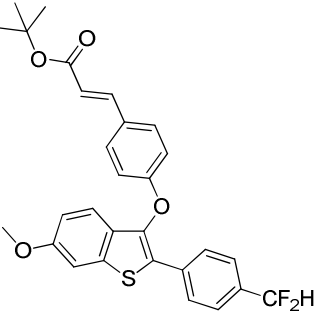
Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-metoxi-2-(o-tolil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 33)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>): 417.3</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 34)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 494.4</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(3-fluoro-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 35)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 477.6</p>

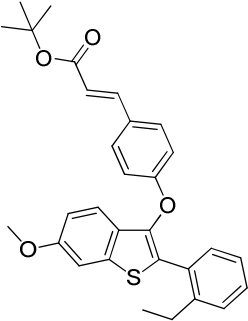
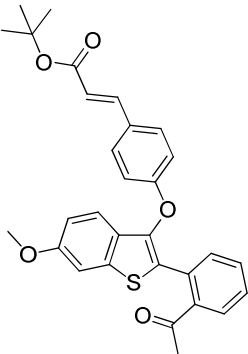
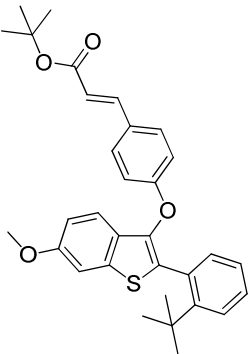
Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-metoxi-2-(2-(trifluoro-metil)-fenil)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 36)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>): 471.4</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(2-cloro-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 37)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>): 437.3</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-metoxi-2-(2-metil-4-(trifluoro-metil)-fenil)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 38)</p>	

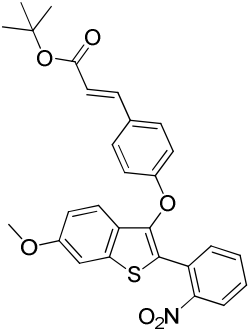
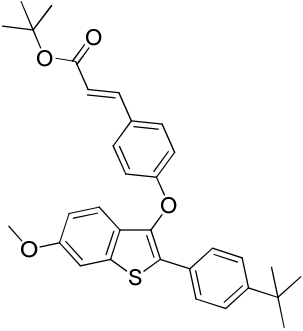
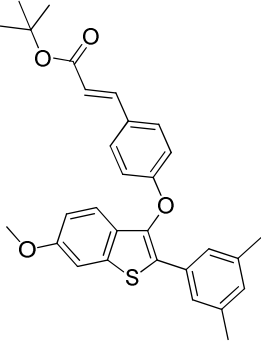
Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(2,4-bis-(trifluorometil)-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 39)</p>	
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(2-isopropil-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 40)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>): 445.0</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 41)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>): 435.5</p>

ES 2 671 516 T3

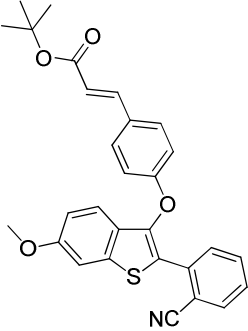
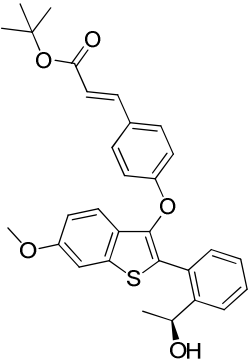
Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(2,3-dimetil-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 42)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>): 431.3</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(2,5-dimetil-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 43)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>): 431.4</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 44)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>): 422.3</p>

Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-metoxi-2-(3-metoxi-2-metil-fenil)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 45)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>): 448.3</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 46)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>): 489.3</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(4-(difluoro-metil)-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 47)</p>	<p>LC/MS (m/z, M+ NH<sub>4</sub><sup>+</sup>): 526.4</p>

Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(2-etil-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 48)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>): 431.4</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(2-acetil-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 49)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>): 445.3</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(2-(terbutil)-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 50)</p>	

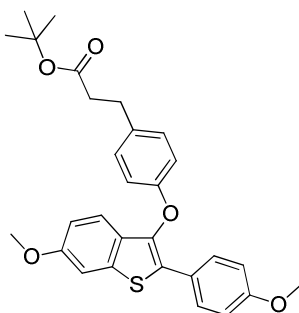
Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-metoxi-2-(2-nitro-fenil)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 51)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>): 448.3</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(4-(terbutil)-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 52)</p>	<p>LC/MS (m/z, M-H): 513.6</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(3,5-dimetil-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 53)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 487.5</p>



Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(2-isociano-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 54)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 484.4</p>
	<p>(<i>S,E</i>)-3-(4-((2-(2-(1-hidroxi-etil)-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 55)</p>	

## Intermediarios K

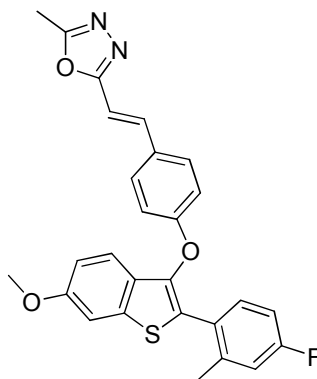
3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-propanoato de terbutilo (Compuesto 56)



- 5 A una solución de (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (27 miligramos, 0.06 milimoles) en 4:1 de MeOH:DCM (2.5 mililitros), se le agregó paladio sobre carbón (al 10 % en peso, 0.59 miligramos, 5.53 micromoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 12 horas, después de lo cual, la reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de Celite<sup>MR</sup>. El paladio restante se lavó con dicloro-metano (DCM) (30 mililitros), y la solución resultante se concentró al vacío, para proporcionar el 3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-propanoato de terbutilo (27 miligramos, 0.06 milimoles, 100 % de rendimiento), el cual se utilizó sin mayor purificación. LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 491.3.

## Intermediarios L

(*E*)-2-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (Compuesto 57)

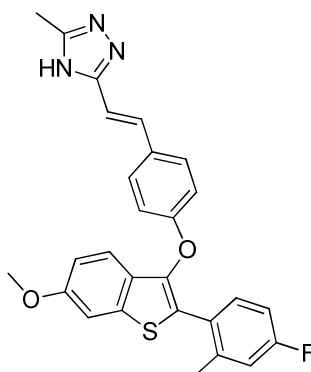


5 En un frasco de 30 mililitros, se disolvieron (*E*)-ácido 3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilico (100 miligramos, 0.230 milimoles) y acetohidrazida (85 miligramos, 1.151 milimoles) en  $\text{POCl}_3$  (2 mililitros, 21.46 milimoles), y la mezcla se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en hielo. La solución se apagó con bicarbonato de sodio saturado y se diluyó con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró, para proporcionar el material crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición ácida, ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % en el 30 al 100 % de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ), para proporcionar el (*E*)-2-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (83 miligramos, 0.176 milimoles, 76 % de rendimiento), como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm = 2.38 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.81-6.98 (m, 4 H), 6.98-7.08 (m, 2 H), 7.28-7.42 (m, 2 H), 7.44-7.58 (m, 4 H). LC/MS (m/z,  $\text{MH}^+$ ): 473.4.

Los siguientes intermediarios se prepararon de una forma similar a los intermediarios anteriores utilizando los materiales de partida apropiados:

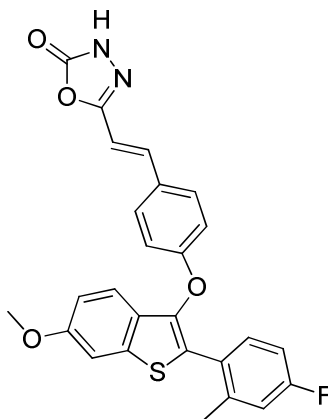
Estructura	Nombre	Datos Físicos
<p>The image shows the chemical structure of (E)-2-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-5-propil-1,3,4-oxadiazol (Compuesto 58). It is similar to the structure above, but the oxadiazole ring has a propyl group attached to the nitrogen at the 5-position.</p>	<p>(<i>E</i>)-2-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-5-propil-1,3,4-oxadiazol (Compuesto 58)</p>	<p>LC/MS (m/z, <math>\text{MH}^+</math>): 501.0</p>

15 (*E*)-3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol (Compuesto 59)



En un frasco para microondas, se suspendieron (*E*)-2-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (23 miligramos, 0.049 milimoles), y trifluoro-acetato de amonio (128 miligramos, 0.973 milimoles) en tolueno (2 mililitros). La reacción se calentó durante 18 horas a 180°C bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción se concentró, y el producto crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición neutra, ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % en el 20 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol (15 miligramos, 0.032 milimoles, 65 % de rendimiento), como un sólido blanco. LC/MS (*m/z*, *MH*<sup>+</sup>): 472.1.

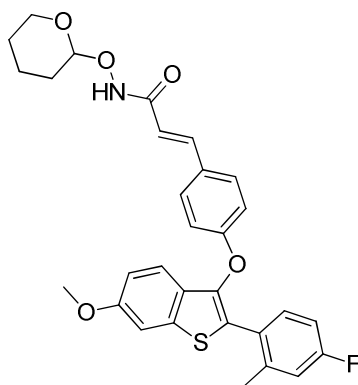
(*E*)-5-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona (Compuesto 60)



10 Paso 1: En un frasco con tapa de rosca de 30 mililitros, se disolvió el (*E*)-ácido 3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilico (40 miligramos, 0.092 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro). El frasco se cargó con hidrazina (5.90 miligramos, 0.184 milimoles), HATU (52.5 miligramos, 0.138 milimoles), y DIEA (0.048 mililitros, 0.276 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se diluyó con dicloro-metano (DCM). La fase orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 1 al 20 % de metanol (MeOH)/dicloro-metano (DCM)), para proporcionar la (*E*)-5-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona (38 miligramos, 0.085 milimoles, 92 % de rendimiento). LC/MS (*m/z*, *MH*<sup>+</sup>): 449.1

20 Paso 2: En un frasco con tapa de rosca de 30 mililitros, se disolvió la (*E*)-3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilico-hidrazida (38 miligramos, 0.085 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros). El frasco se cargó con 1,1'-carbonil-di-imidazol (16.49 miligramos, 0.102 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6*N*, lo cual ocasionó que se formara un precipitado. La mezcla se diluyó con dicloro-metano (DCM) para disolver el precipitado. La fase orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró, para proporcionar la (*E*)-5-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona (31 miligramos, 0.065 milimoles, 77 % de rendimiento), como un sólido grisáceo, la cual se utilizó sin mayor purificación. LC/MS (*m/z*, *MH*<sup>+</sup>): 473.0

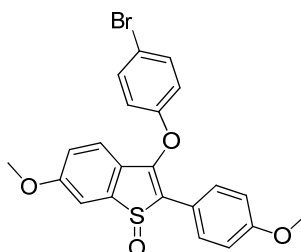
(*E*)-3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-*N*-((tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-oxi)-acrilamida (Compuesto 61)



En un frasco con tapa de rosca de 30 mililitros, se disolvió el (*E*)-ácido 3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (50 miligramos, 0.115 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros). El frasco se cargó con *O*-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (27.0 miligramos, 0.230 milimoles), HATU (65.6 miligramos, 0.173 milimoles), y DIEA (0.060 mililitros, 0.345 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se apagó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y se diluyó con dicloro-metano (DCM). La fase orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , del 1 al 80 % de heptanos/EtOAc), para proporcionar la (*E*)-3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-*N*-((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-acrilamida (53 miligramos, 0.099 milimoles, 86 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm = 1.48-1.73 (m, 3 H), 1.73-1.96 (m, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 3.56-3.70 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.98-4.14 (m, 1 H), 4.96 (br. s., 1 H), 6.35 (d,  $J$  = 15.66 Hz, 1 H), 6.79-6.95 (m, 3 H), 6.95-7.07 (m, 2 H), 7.26-7.39 (m, 2 H), 7.39-7.48 (m, 3 H), 7.52 (d,  $J$  = 16.17 Hz, 1 H). LC/MS ( $m/z$ ,  $\text{MH}^+$ ): 534.1.

#### Intermediarios M

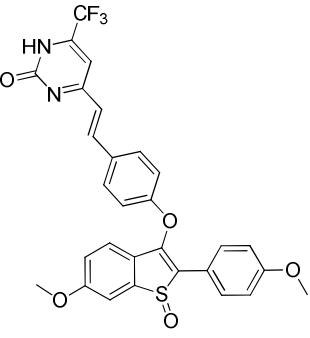
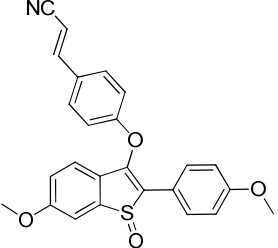
15 1-óxido de 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 62)



A una solución de 4-bromo-fenol (469 miligramos, 2.71 mili-moles) en *N,N*-dimetil-formamida (DMF) (3 mililitros), se le agregó hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite, 108 miligramos, 2.71 milimoles), y la mezcla resultante se dejó agitándose durante 10 minutos a temperatura ambiente. A la solución se le agregó 1-óxido de 3-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (900 miligramos, 2.46 milimoles), como un sólido. La reacción se calentó a 80°C durante 18 horas. Al completarse la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se apagó con agua, y se diluyó con dicloro-metano (DCM). La fase orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró al vacío, para proporcionar el producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , del 0 al 60 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el 1-óxido de 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (980 miligramos, 2.14 milimoles, 87 % de rendimiento), como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 7.70-7.78 (m, 2 H), 7.53 (d,  $J$  = 2.02 Hz, 1 H), 7.41 (d,  $J$  = 8.59 Hz, 2 H), 6.90-7.06 (m, 6 H), 3.91 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H).

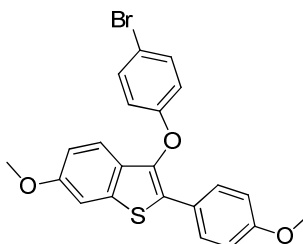
Los siguientes intermediarios se prepararon de una forma similar a los intermediarios anteriores utilizando los materiales de partida apropiados:

30

Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-4-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-óxido-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-6-(trifluoro-metil)-pirimidin-2(1H)-ona (Compuesto 63)</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.86 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1H), 7.72 - 7.80 (m, 2H), 7.58 - 7.66 (m, <i>J</i> = 8.59 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 2.53 Hz, 1H), 7.13 - 7.21 (m, <i>J</i> = 9.09 Hz, 2H), 7.05 - 7.11 (m, 1H), 6.90 - 7.01 (m, 3H), 6.79 - 6.90 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-1-óxido-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilonitrilo (Compuesto 64)</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.46 (d, <i>J</i> = 2.53 Hz, 1H), 7.13 - 7.27 (m, 5H), 6.86 - 6.99 (m, 3H), 6.67 - 6.85 (m, 2H), 5.64 (d, <i>J</i> = 16.67 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)</p>

## Intermediarios N

3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 65)

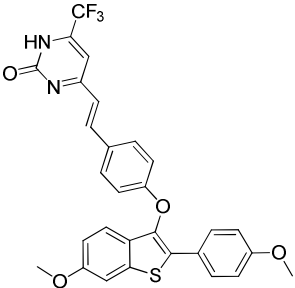
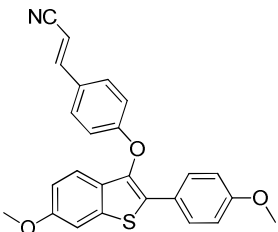


5

Una solución de 1-óxido de 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (970 miligramos, 2.12 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros) se enfrió hasta 0°C. A la solución enfriada se le agregó LAH (129 miligramos, 3.39 milimoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, después de lo cual, la mezcla se vertió en una solución acuosa de NaHSO<sub>4</sub> 1 M, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 30 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (850 miligramos, 1.93 milimoles, 91 % de rendimiento), como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 3.83 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.80-6.99 (m, 5 H), 7.22-7.32 (m, 2 H), 7.32-7.44 (m, 2 H), 7.65 (d, *J* = 9.09 Hz, 2 H).

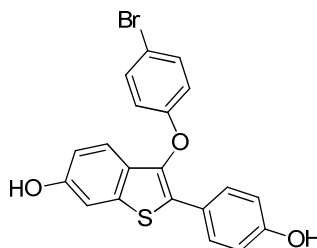
15 Los siguientes intermediarios se prepararon de una forma similar a los intermediarios anteriores utilizando los

materiales de partida apropiados:

Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(E)-4-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-6-(trifluoro-metil)-pirimidin-2(1H)-ona (Compuesto 66)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 551.4</p>
	<p>(E)-3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilonitrilo (Compuesto 67)</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.21 - 7.39 (m, 6H), 6.78 - 7.01 (m, 5H), 5.68 (d, J = 16.67 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)</p>

#### Intermediarios O

3-(4-bromo-fenoxi)-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-6-ol (Compuesto 68)



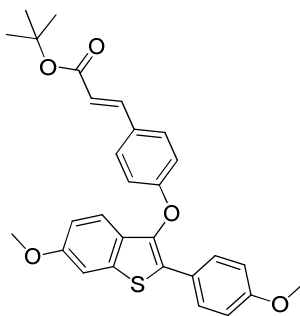
5

A un frasco de 30 mililitros que contenía 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (100 miligramos, 0.23 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro), se le agregó BBr<sub>3</sub> (1 M en hexanos, 0.680 mililitros, 0.68 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Al completarse la reacción se apagó con 4 mililitros de metanol (MeOH), y se agitó durante 10 minutos, la mezcla entonces se concentró al vacío sobre gel de sílice, y el material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 1 al 100 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el 3-(4-bromo-fenoxi)-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-6-ol (72 miligramos, 0.17 milimoles, 77 % de rendimiento), como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.47-7.57 (m, 2 H), 7.35-7.45 (m, 2 H), 7.20 (d, J = 2.02 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 6.73-6.90 (m, 5 H).

10

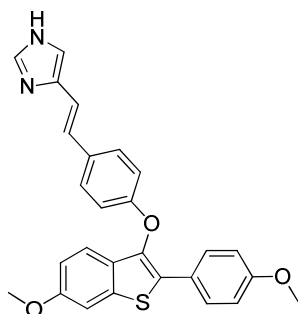
#### Intermediarios P

15 (E)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 69)



5 A una solución de 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (79 miligramos, 0.18 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1.7 mililitros), se le agregó trietil-amina (0.125 mililitros, 0.90 milimoles), seguida por acrilato de terbutilo (0.184 mililitros, 1.25 milimoles), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18.9 miligramos, 0.03 milimoles). La mezcla  
 10 entonces se sometió a irradiación con microondas durante 1 hora a 120°C, después de lo cual, la reacción se diluyó con agua (15 mililitros), y se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 4 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mililitros), se pasaron a través de un separador de fases para remover el agua, y se concentraron al vacío, para dar el producto crudo como un aceite color naranja, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 50 % de EtOAc/Heptano), para dar el (E)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo como un aceite amarillo pálido (55 miligramos, 0.11 milimoles, rendimiento del 63 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 1.44 (s, 9 H), 3.71 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 6.13 (d, J = 15.66 Hz, 1 H), 6.76-6.83 (m, 3 H), 6.86 (m, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.14-7.19 (m, 2 H), 7.31 (m, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.42 (d, J = 16.17 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.59 Hz, 2 H).

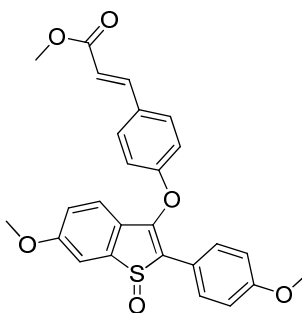
(E)-4-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1H-imidazol (Compuesto 70)



15 En un frasco para microondas, se disolvió el 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (50 miligramos, 0.113 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros) y trietil-amina (0.474 mililitros, 3.40 milimoles). A la solución se le agregaron 4-vinil-1H-imidazol-1-carboxilato de terbutilo (66.0 miligramos, 0.340 milimoles), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.95 miligramos, 0.011 milimoles). El sistema se inundó con nitrógeno y se calentó a 150°C durante 1 hora bajo radiación de microondas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con dicloro-metano (DCM) y NH<sub>4</sub>Cl saturado. La capa orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró sobre gel de sílice, y el material se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 30 % DCM/MeOH), para proporcionar el (E)-4-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1H-imidazol (41 miligramos, 0.090 milimoles, 80 % de rendimiento), como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.78 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.51 - 7.62 (m, 2H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.39 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 16.67 Hz, 1H), 6.76 - 6.95 (m, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

Intermediarios Q

(E)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-óxido-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 71)

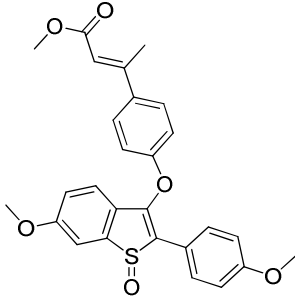
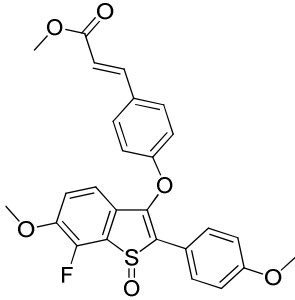


5 A una solución de (*E*)-3-(4-hidroxi-fenil)-acrilato de metilo (190 miligramos, 1.07 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros), se le agregó hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite, 42.7 miligramos, 1.07 milimoles). La mezcla resultante se dejó agitando durante 10 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual, se agregó 1-  
 10 óxido de 3-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (300 miligramos, 0.82 milimoles), como un sólido. La reacción se calentó a 80°C durante 18 horas, y al completarse se enfrió hasta la temperatura ambiente, se apagó con agua, y se diluyó con dicloro-metano (DCM). La fase orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 80 % de EtOAc/ Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-óxido-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (370 mili-gramos, 0.80 milimoles, 97 % de rendimiento), como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.75 (d, *J* = 9.09 Hz, 2 H), 7.65 (d, *J* = 15.66 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J* = 2.02 Hz, 1 H), 7.43-7.52 (m, *J* = 9.09 Hz, 2 H), 7.07-7.16 (m, *J* = 8.59 Hz, 2 H), 6.98-7.07 (m, 1 H), 6.93 (d, *J* = 9.09 Hz, 3 H), 6.35 (d, *J* = 16.17 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.82 (d, *J* = 1.52 Hz, 6 H). LC/MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 463.4.

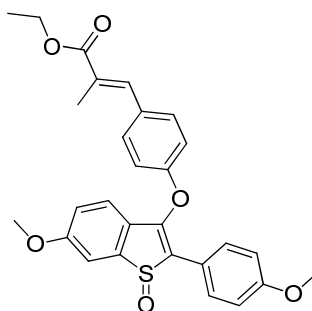
15 Los siguientes intermediarios se prepararon de una forma similar a los intermediarios anteriores utilizando los materiales de partida apropiados:

Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((5,7-difluoro-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-óxido-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo</p> <p>(Compuesto 72)</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.62 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1H), 7.40 - 7.58 (m, 4H), 7.03 - 7.19 (m, 2H), 6.92 - 7.03 (m, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.08 Hz, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)</p>



Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-ácido metil-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-óxido-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-but-2-enoico (Compuesto 73)</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.48 - 7.61 (m, 3H), 7.34 - 7.45 (m, 2H), 6.94 - 7.16 (m, 4H), 6.77 - 6.89 (m, 2H), 6.00 (d, <i>J</i> = 1.52 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((7-fluoro-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-óxido-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 74)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 481.3</p>

(*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-óxido-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-2-metil-acrilato de metilo (Compuesto 75)

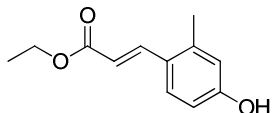


- 5 A una solución de (*E*)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-acrilato de etilo (92 miligramos, 0.445 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2.0 mililitros), se le agregó hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite, 17.79 miligramos, 0.445 milimoles), y la mezcla resultante se dejó agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la solución se le agregó 1-óxido de 3-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (125 miligramos, 0.342 milimoles) como una suspensión en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2.0 mili-litros). La reacción se calentó a 80°C
- 10 durante 15 horas. Al completarse la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se apagó con agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, salmuera, y entonces se recolectaron (separador de fases), y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 70 % de

## ES 2 671 516 T3

EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-óxido-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-2-metil-acrilato de metilo (144 miligramos, 0.294 milimoles, 86 % de rendimiento). LC/MS (*m/z*, *MH*<sup>+</sup>): 491.3

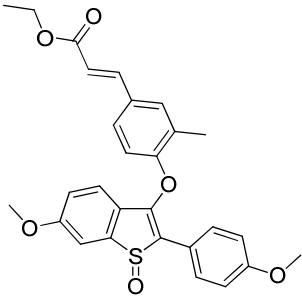
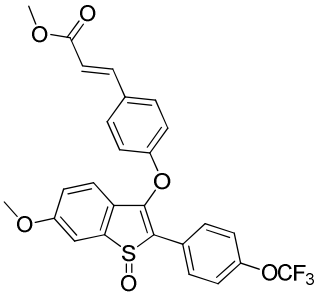
(*E*)-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-acrilato de etilo (Compuesto 76)

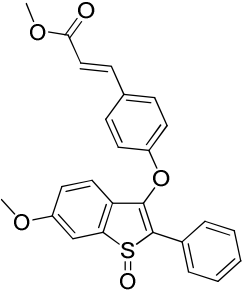
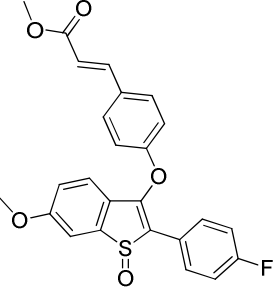
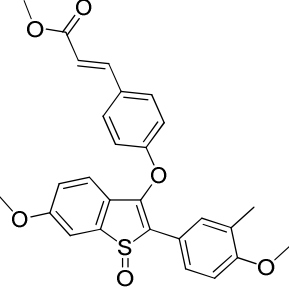


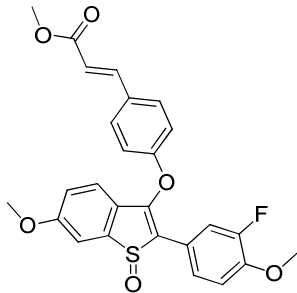
- 5 En un frasco para microondas que contenía 4-bromo-3-metil-fenol (600 miligramos, 3.21 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida (DMF) anhidra (3.0 mililitros), se agregaron acrilato de etilo (996 miligramos, 9.94 milimoles), acetato de paladio(II) (72.0 miligramos, 0.321 milimoles), tri-(*o*-tolil)-fosfina (146 miligramos, 0.481 mili-moles), y trietil-amina (1.57 mililitros, 11.23 milimoles). La mezcla resultante se selló y se sometió a irradiación con microondas a 120°C durante 2 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de Celite<sup>MR</sup>. El filtrado
- 10 se lavó entonces con agua, salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para dar el producto crudo como un aceite color café, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 30 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-acrilato de etilo (289.8 miligramos, 1.405 milimoles, 44 % de rendimiento). LC/MS (*m/z*, *MH*<sup>+</sup>): 207.2.

- 15 Los siguientes intermediarios se prepararon de una forma similar a los intermediarios anteriores utilizando los materiales de partida apropiados:

Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-óxido-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-2-metil-fenil)-acrilato de etilo (Compuesto 77)</p>	<p>LC/MS (<i>m/z</i>, <i>MH</i><sup>+</sup>): 491.3</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(2-metoxi-4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-óxido-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de etilo (Compuesto 78)</p>	<p>LC/MS (<i>m/z</i>, <i>MH</i><sup>+</sup>): 507.3</p>

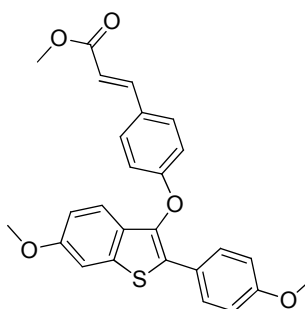
Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-óxido-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-3-metil-fenil)-acrilato de etilo</p> <p>(Compuesto 79)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 491.3</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-metoxi-1-óxido-2-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo</p> <p>(Compuesto 80)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 517.3</p>

Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-metoxi-1-óxido-2-fenil-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 81)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 433.3</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-1-óxido-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 82)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 451.3</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-1-óxido-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 83)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 477.4</p>

Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-metoxi-1-óxido-benzo-<i>[b]</i>-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo</p> <p>(Compuesto 84)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 481.4</p>

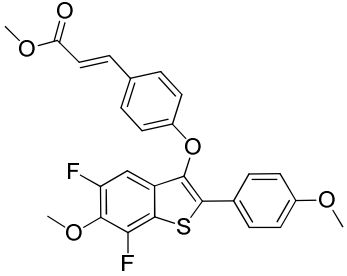
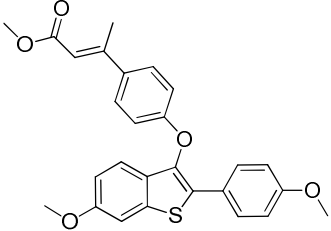
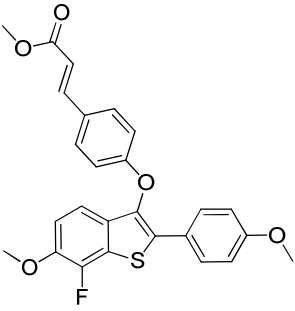
## Intermediarios R

(*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-*[b]*-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 85)

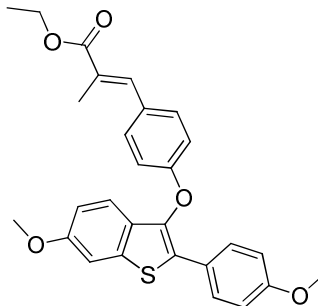


- 5 En un frasco de 30 mililitros que contenía el (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-óxido-benzo-*[b]*-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (200 miligramos, 0.43 milimoles), se agregaron tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), trifenilfosfina (420 miligramos, 1.60 milimoles), y TMS-Cl (0.553 mililitros, 4.32 milimoles). La reacción se calentó a 75°C durante 18 horas, después de cuyo tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se apagó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se diluyó con dicloro-metano (DCM). La fase orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en
- 10 columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 60 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-*[b]*-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (110 miligramos, 0.25 milimoles, 57 % de rendimiento), como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.58-7.73 (m, 3 H), 7.38-7.50 (m, *J* = 8.59 Hz, 2 H), 7.28 (t, *J* = 2.27 Hz, 2 H), 6.96-7.05 (m, *J* = 8.59 Hz, 2 H), 6.85-6.96 (m, 3 H), 6.32 (d, *J* = 15.66 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.82
- 15 (s, 3 H).

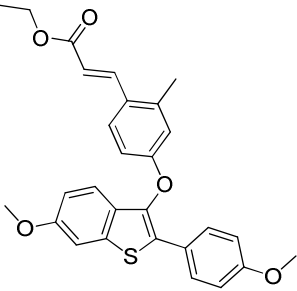
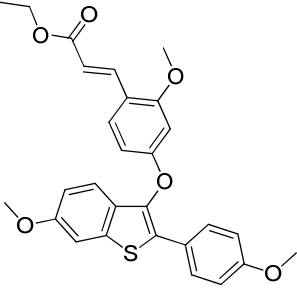
Los siguientes intermediarios se prepararon de una forma similar a los intermediarios anteriores utilizando los materiales de partida apropiados:

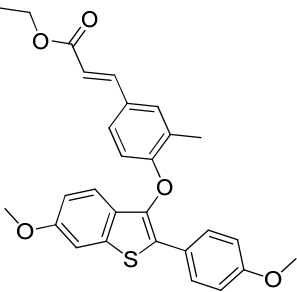
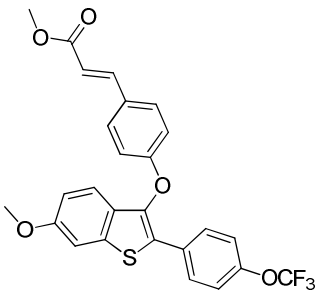
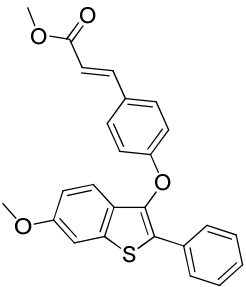
Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((5,7-difluoro-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 86)</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.54 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1H), 7.28 - 7.46 (m, 4H), 6.95 - 7.02 (m, 1H), 6.80 - 6.95 (m, 4H), 6.23 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-but-2-enoato de metilo (Compuesto 87)</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.52 - 7.65 (m, 2H), 7.27 - 7.38 (m, 2H), 7.13 - 7.23 (m, 2H), 6.84 - 6.93 (m, 2H), 6.75 - 6.84 (m, 3H), 6.01 (d, <i>J</i> = 1.52 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.46 (d, <i>J</i> = 1.01 Hz, 3H)</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((7-fluoro-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 88)</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.40 - 7.58 (m, 3H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 6.87 - 6.95 (m, 1H), 6.75 - 6.87 (m, 3H), 6.66 - 6.75 (m, 2H), 6.13 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.63 (s, 3H)</p>

(*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-2-metil-acrilato de etilo (Compuesto 89)

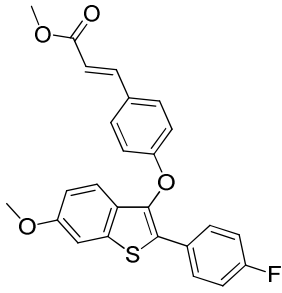
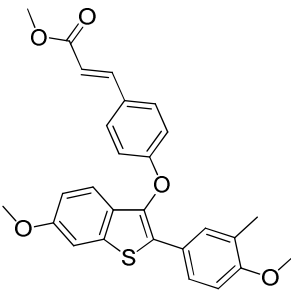
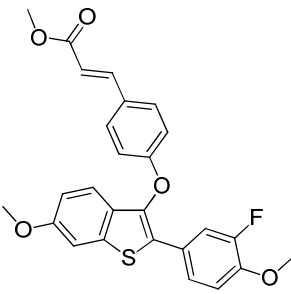


- 5 A una solución del (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-óxido-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-2-metil-acrilato de metilo (144 miligramos, 0.294 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (6.0 mili-litros), se le agregaron trifenil-fosfina (285 miligramos, 1.086 mili-moles), y TMS-Cl (0.375 mililitros, 2.94 milimoles). La reacción se calentó a 75°C durante 7 horas, después de cuyo tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se apagó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc; las capas orgánicas combinadas se recolectaron (separador de fases), y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 40 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-2-metil-acrilato de etilo (107 miligramos, 0.225 milimoles, 77 % de rendimiento). LC/MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 475.3.
- 10 Los siguientes intermediarios se prepararon de una forma similar a los intermediarios anteriores utilizando los materiales de partida apropiados:

Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-2-metil-fenil)-acrilato de etilo (Compuesto 90)</p>	
	<p>(<i>E</i>)-3-(2-metoxi-4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de etilo (Compuesto 91)</p>	<p>LC/MS (<i>m/z</i>, MH<sup>+</sup>): 491.3</p>

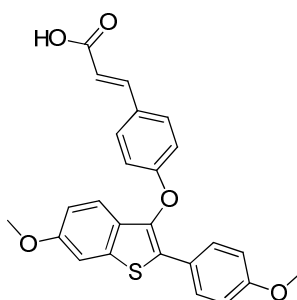
Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-3-metil-fenil)-acrilato de etilo (Compuesto 92)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 475.3</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 93)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 501.2</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-metoxi-2-fenil-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 94)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 417.3</p>



Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo</p> <p>(Compuesto 95)</p>	
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo</p> <p>(Compuesto 96)</p>	
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo</p> <p>(Compuesto 97)</p>	

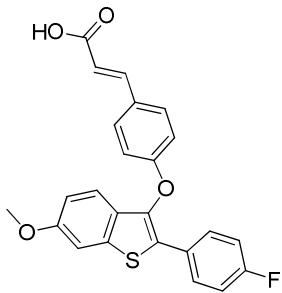
## Intermediarios S

(*E*)-ácido 3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (Compuesto 98)

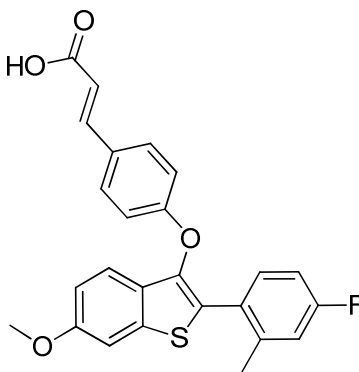


En un frasco de 30 mililitros que contenía el (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (110 miligramos, 0.25 milimoles), se agregaron tetrahidro-furano (THF) (2.00 mililitros), metanol (MeOH) (1.00 mililitros), H<sub>2</sub>O (1.00 mililitros), y LiOH (29.5 miligramos, 1.23 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, después de lo cual, la reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua, y se acidificó a un pH de 2 con HCl 6 M provocando la formación de un precipitado. La mezcla se diluyó con 20 mililitros de dicloro-metano (DCM) y 2 mililitros de metanol (MeOH), y la capa orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró al vacío, para proporcionar el (*E*)-ácido 3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (98 miligramos, 0.23 mili-moles, 92 % de rendimiento), como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.51-7.69 (m, 5 H), 7.43 (d, *J* = 2.02 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J* = 9.09 Hz, 1 H), 6.88-7.02 (m, 5 H), 6.37 (d, *J* = 15.66 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 433.0.

Los siguientes intermediarios se prepararon de una forma similar a los intermediarios anteriores utilizando los materiales de partida apropiados:

Estructura	Nombre	Datos Físicos
	( <i>E</i> )-ácido 3-(4-((2-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (Compuesto 99)	LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 421.2

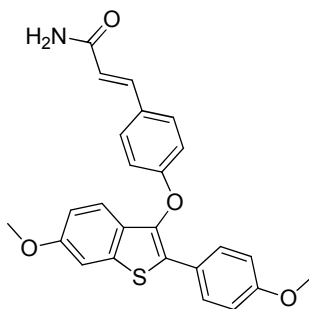
(*E*)-ácido 3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (Compuesto 100)



En un frasco con tapa de rosca de 30 mililitros, se disolvió el (*E*)-3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (100 miligramos, 0.204 milimoles) en HCl 4M en dioxano (153 microlitros, 0.612 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad, para proporcionar el (*E*)-ácido 3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (88 miligramos, 0.202 mili-moles, 99 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 2.25 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 6.21 (d, *J* = 15.66 Hz, 1 H) 6.68 - 6.84 (m, 3 H) 6.84 - 6.92 (m, 2 H) 7.16 - 7.29 (m, 2 H) 7.31 - 7.41 (m, 3 H) 7.46 (d, *J* = 16.17 Hz, 1 H).

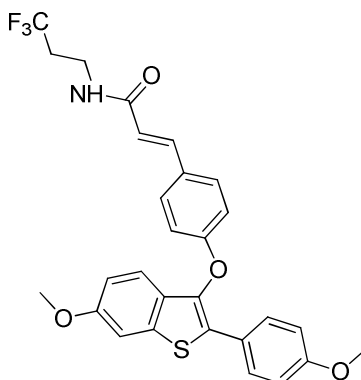
Intermediarios T

(*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilamida (Compuesto 101)



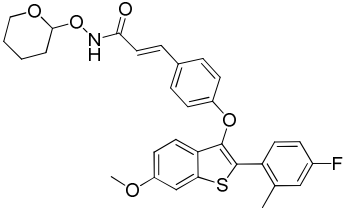
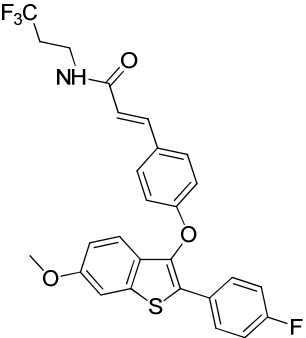
En un frasco de 30 mililitros, se disolvió el (*E*)-ácido 3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (98 miligramos, 0.23 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros). El frasco se cargó con HATU (129 miligramos, 0.34 milimoles), y DIEA (0.119 mililitros, 0.68 milimoles), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se observó un cambio de color desde naranja pálido hasta naranja oscuro. A la solución se le agregó NH<sub>4</sub>Cl (24.24 miligramos, 0.45 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se diluyó con dicloro-metano (DCM). La fase orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró, para proporcionar el producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 1 al 10 % de metanol (MeOH)/dicloro-metano (DCM)), para proporcionar la (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilamida (77 miligramos, 0.18 milimoles, 79 % de rendimiento), como un sólido grisáceo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 8.00 (s, 4 H), 7.59-7.70 (m, 2 H), 7.45-7.55 (m, 2 H), 7.42 (d, *J* = 2.02 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J* = 8.59 Hz, 1 H), 6.84-7.02 (m, 4 H), 6.52 (d, *J* = 15.66 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H). LC/MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 432.3.

(*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-acrilamida (Compuesto 102)

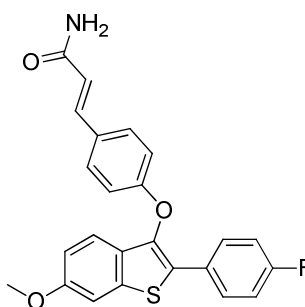


En un frasco de 30 mililitros que contenía el (*E*)-ácido 3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (41 miligramos, 0.10 milimoles), se agregó *N,N*-dimetil-formamida (DMF) (3 mililitros), seguida por 3,3,3-trifluoro-propan-1-amina (13.94 miligramos, 0.12 milimoles), HATU (54.1 miligramos, 0.14 milimoles), y DIEA (0.050 mililitros, 0.28 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual, la reacción se apagó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se diluyó con dicloro-metano (DCM). La fase orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró al vacío sobre gel de sílice. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 30 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-acrilamida (38 miligramos, 0.07 milimoles, 72 % de rendimiento), como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.64 (d, *J* = 9.09 Hz, 2 H), 7.45-7.56 (m, 3 H), 7.42 (d, *J* = 2.02 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J* = 8.59 Hz, 1 H), 6.90-7.02 (m, 5 H), 6.47 (d, *J* = 15.66 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.74-3.85 (m, 3 H), 3.54 (t, *J* = 7.07 Hz, 2 H), 2.34-2.56 (m, 2 H). LC/MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 528.3.

Los siguientes intermediarios se prepararon de una forma similar a los intermediarios anteriores utilizando los materiales de partida apropiados:

Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-acrilamida (Compuesto 103)</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 1.48 - 1.73 (m, 3 H) 1.73 - 1.96 (m, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 3.56 - 3.70 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 3.98 - 4.14 (m, 1 H) 4.96 (br. s., 1 H) 6.35 (d, J = 15.66 Hz, 1 H) 6.79 - 6.95 (m, 3 H) 6.95 - 7.07 (m, 2 H) 7.26 - 7.39 (m, 2 H) 7.39 - 7.48 (m, 3 H) 7.52 (d, J = 16.17 Hz, 1 H)</p>
	<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-acrilamida (Compuesto 104)</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.74 (dd, J = 5.31, 8.84 Hz, 2H), 7.43 - 7.55 (m, 4H), 7.28 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.84 Hz, 2H), 6.91 - 7.03 (m, 3H), 6.47 (d, J = 15.66 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.54 (t, J = 6.82 Hz, 2H), 2.37 - 2.57 (m, 2H)</p>

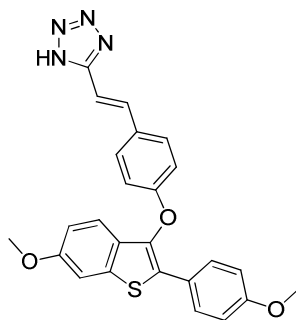
(*E*)-3-(4-((2-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilamida (Compuesto 105)



- 5 El (*E*)-ácido 3-(4-((2-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (48 miligramos, 0.115 milimoles) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (3.00 mililitros). El frasco se cargó con HATU (65.6 miligramos, 0.173 milimoles), DIEA (0.060 mililitros, 0.345 milimoles), y NH<sub>4</sub>Cl (6.16 miligramos, 0.115 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se diluyó con dicloro-metano (DCM). La fase orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo. El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición neutra, 1-propanol al 3 % en el 1 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar la (*E*)-3-(4-((2-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilamida (41 miligramos, 0.098 milimoles, 85 % de rendimiento), como un sólido color naranja pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 3.77 (s, 3 H) 6.40 (d, J = 15.66 Hz, 1 H) 6.78 - 6.90 (m, 3 H) 6.95 - 7.06 (m, 2 H) 7.16 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) 7.29 - 7.49 (m, 4 H) 7.55 - 7.69 (m, 2 H).

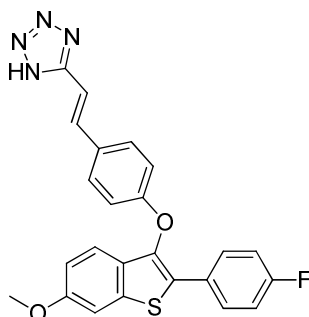
15 Intermediarios U

(*E*)-5-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1H-tetrazol (Compuesto 106)



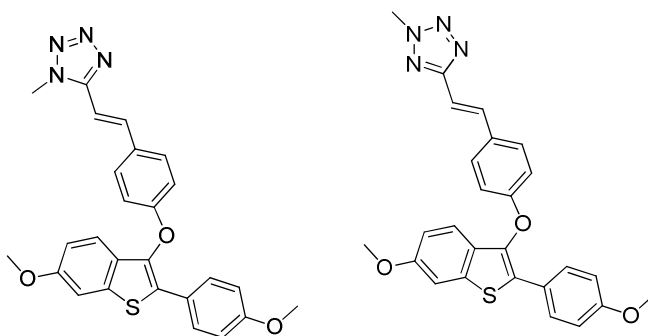
En un frasco para microondas, se suspendieron (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilamida (75 miligramos, 0.174 milimoles) y Bu<sub>2</sub>SnO (4.33 miligramos, 0.02 milimoles) en DME (3 mililitros). El frasco se cargó con TMSN<sub>3</sub> (0.023 mililitros, 0.17 milimoles), y la reacción se calentó durante 60 minutos a 180°C bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción se filtró para remover los sólidos, y se concentró sobre gel de sílice. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 1 al 20 % de metanol (MeOH)/dicloro-metano (DCM)), para proporcionar el (*E*)-5-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1*H*-tetrazol (66 miligramos, 0.15 milimoles, 83 % de rendimiento), como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.45-7.61 (m, 5 H), 7.32 (d, *J* = 2.02 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J* = 9.09 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 16.67 Hz, 1 H), 6.86-6.93 (m, 2 H), 6.78-6.86 (m, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H). LC/MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 457.4.

(*E*)-5-(4-((2-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1*H*-tetrazol (Compuesto 107)



En un frasco para microondas, se suspendieron (*E*)-3-(4-((2-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilamida (41 miligramos, 0.098 milimoles) y Bu<sub>2</sub>SnO (2.433 miligramos, 9.77 micromoles) en DME (3 mililitros). El frasco se cargó con TMSN<sub>3</sub> (0.013 mililitros, 0.098 milimoles), y la reacción se calentó durante 60 minutos a 180°C bajo radiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró para remover los sólidos, y se concentró sobre gel de sílice. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 1 al 20 % DCM/MeOH), para proporcionar el (*E*)-5-(4-((2-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1*H*-tetrazol (31 miligramos, 0.070 milimoles, 71.4 % de rendimiento), como un sólido color naranja. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 3.78 (s, 3 H) 6.80 - 6.91 (m, 3 H) 6.96 - 7.07 (m, 3 H) 7.19 (d, *J* = 8.59 Hz, 1 H) 7.34 (d, *J* = 2.53 Hz, 1 H) 7.35 - 7.52 (m, 3 H) 7.58 - 7.74 (m, 2 H).

(*E*)-5-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1-metil-1*H*-tetrazol y (*E*)-5-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-2-metil-2*H*-tetrazol (Compuestos 108 y 109)



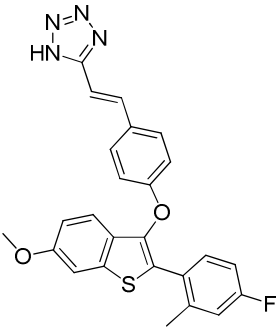
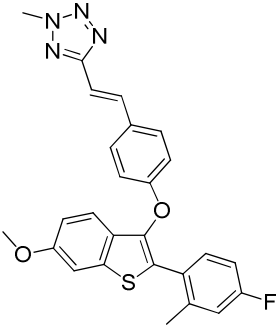
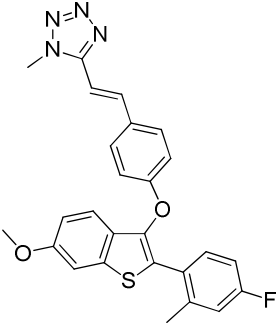
En un frasco de 30 mililitros que contenía (*E*)-5-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-2*H*-tetrazol (15 miligramos, 0.03 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros), se agregaron yodo-metano (2.260 microlitros, 0.04 mili-moles), y  $K_2CO_3$  (13.62 miligramos, 0.10 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se apagó con  $NH_4Cl$  acuoso saturado (15 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (25 mililitros). La fase orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró al vacío, para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición neutra, 1-propanol al 3 % en el 1 al 100 % de  $CH_3CN/H_2O$ ), para proporcionar el (*E*)-5-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1-metil-1*H*-tetrazol (8 miligramos, 0.08 milimoles, 52 % de rendimiento), y el (*E*)-5-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-2-metil-2 *H*-tetrazol (6 miligramos, 0.01 milimoles, rendimiento del 39 %) ambos como sólidos blancos.

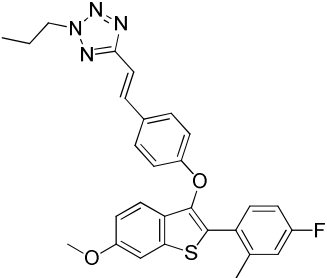
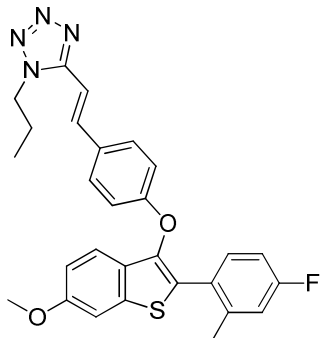
(*E*)-5-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1-metil-1*H*-tetrazol:  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm = 7.48 - 7.60 (m, 3H), 7.39 - 7.48 (m, 2H), 7.30 (d,  $J = 2.02$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 9.09$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 16.67$  Hz, 1H), 6.77 - 6.90 (m, 5H), 4.24 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 3H). LC/MS ( $m/z$ ,  $MH^+$ ): 471.4.

(*E*)-5-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-2-metil-2 *H*-tetrazol:  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm = 7.75 (d,  $J = 16.17$  Hz, 1H), 7.59 - 7.70 (m, 4H), 7.43 (d,  $J = 2.02$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.59$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 16.17$  Hz, 1H), 6.97 - 7.05 (m, 2H), 6.90 - 6.97 (m, 3H), 4.14 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). LC/MS ( $m/z$ ,  $MH^+$ ): 471.4.

Los siguientes intermediarios se prepararon de una forma similar a los intermediarios anteriores utilizando los materiales de partida apropiados:

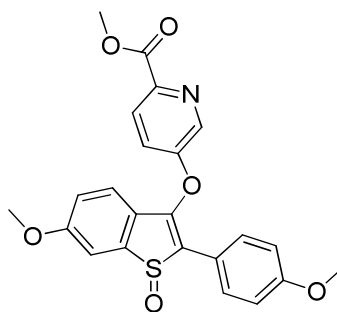
Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-5-(4-((2-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-2-metil-2<i>H</i>-tetrazol (Compuesto 110)</p>	<p><math>^1H</math> RMN (400 MHz, <math>CD_3OD</math>) <math>\delta</math> ppm = 3.78 (s, 3 H) 4.03 (s, 3 H) 6.81 - 6.87 (m, 1 H) 6.87 - 6.93 (m, 2 H) 6.95 - 7.06 (m, 3 H) 7.18 (d, <math>J = 8.59</math> Hz, 1 H) 7.35 (d, <math>J = 2.53</math> Hz, 1 H) 7.55 (m, <math>J = 9.09</math> Hz, 2 H) 7.59 - 7.69 (m, 3 H)</p>
	<p>(<i>E</i>)-5-(4-((2-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1-metil-1<i>H</i>-tetrazol (Compuesto 111)</p>	<p><math>^1H</math> RMN (400 MHz, <math>CD_3OD</math>) <math>\delta</math> ppm = 3.77 (s, 3 H) 4.24 (s, 3 H) 6.81 - 6.91 (m, 3 H) 6.97 - 7.07 (m, 3 H) 7.18 (d, <math>J = 9.09</math> Hz, 1 H) 7.33 (d, <math>J = 2.53</math> Hz, 1 H) 7.41 - 7.48 (m, 2 H) 7.52 (d, <math>J = 16.67</math> Hz, 1 H) 7.60 - 7.69 (m, 2 H)</p>

Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(<i>E</i>)-5-(4-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1H-tetrazol (Compuesto 112)</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>Cl) δ ppm = 7.71 (d, <i>J</i> = 16.67 Hz, 1H), 7.32 - 7.44 (m, 2H), 7.22 - 7.32 (m, 3H), 7.00 (d, <i>J</i> = 16.67 Hz, 1H), 6.72 - 6.95 (m, 5H), 3.85 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)</p>
	<p>(<i>E</i>)-5-(4-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-2-metil-2H-tetrazol (Compuesto 113)</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 2.26 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 4.02 (s, 3 H) 6.74 - 6.84 (m, 3 H) 6.86 - 6.92 (m, 2 H) 6.94 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 2 H) 7.35 (d, <i>J</i> = 2.02 Hz, 1 H) 7.47 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 2 H) 7.60 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H)</p>
	<p>(<i>E</i>)-5-(4-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-metoxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1-metil-1H-tetrazol (Compuesto 114)</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 2.26 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 4.24 (s, 3 H) 6.72 - 6.84 (m, 3 H) 6.85 - 6.98 (m, 3 H) 7.18 - 7.30 (m, 2 H) 7.31 - 7.40 (m, 3 H) 7.47 (d, <i>J</i> = 16.67 Hz, 1 H)</p>

Estructura	Nombre	Datos Físicos
	<p>(E)-5-(4-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-2-propil-2H-tetrazol</p> <p>(Compuesto 115)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 501.4</p>
	<p>(E)-5-(4-((2-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1-propil-1H-tetrazol</p> <p>(Compuesto 116)</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 501.4</p>

## Intermediarios V

5-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-óxido-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-picolinato de metilo (Compuesto 117)



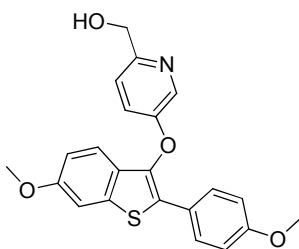
- 5 A una solución de 5-hidroxi-piridin-2-carboxilato de metilo (0.273 gramos, 1.78 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (6.84 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite, 0.043 gramos, 1.78 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se agregó 1-óxido 3-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-tiofeno (0.5 gramos,



- 1.37 milimoles), y la reacción se calentó a 80°C durante 18 horas. Al completarse la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se apagó con agua, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron al vacío, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 75 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el
- 5 5-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-óxido-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-picolinato de metilo (314 miligramos, 0.72 milimoles, 52 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 3.73 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.90-3.92 (m, 3 H), 6.79-6.86 (m, 2 H), 6.91 (dd, *J* = 8.59, 2.53 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J* = 8.59 Hz, 1 H), 7.30 (dd, *J* = 8.59, 3.03 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J* = 2.53 Hz, 1 H), 7.55-7.60 (m, 2 H), 7.95 (d, *J* = 8.59 Hz, 1 H), 8.55 (d, *J* = 2.02 Hz, 1 H). LC/MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 438.2.

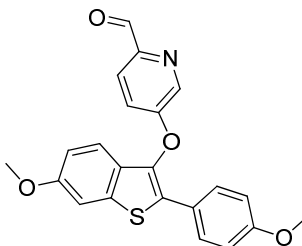
## Intermediarios W

- 10 5-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-piridin-2-il)-metanol (Compuesto 118)



- Paso 1: A una solución de 5-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-1-óxido-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-picolinato de metilo (0.314 gramos, 0.718 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5.98 mililitros) a 0°C, se le agregó LAH (1.0 M en tetrahidrofurano (THF), 2.153 mililitros, 2.15 milimoles) por goteo, y la reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Al completarse la reacción se apagó con agua y tartrato de sodio y potasio acuoso saturado, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, y entonces se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron al vacío, para proporcionar el
- 15 5-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-piridin-2-il)-metanol crudo, el cual se utilizó sin mayor purificación. LC/MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 394.2.

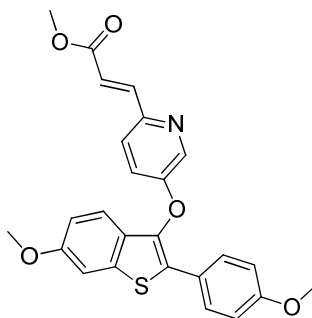
- 20 5-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-picolinaldehído (Compuesto 119)



- Paso 2: A una solución de 5-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-piridin-2-il)-metanol (0.266 gramos, 0.676 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3.38 mililitros), se le agregó dióxido de manganeso (1.176 gramos, 13.52 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Al completarse la reacción se filtró sobre Celite<sup>MR</sup> y se concentró al vacío, para proporcionar el
- 25 5-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-picolinaldehído crudo, el cual se utilizó sin mayor purificación. LC/MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 392.2.

## Intermediarios X

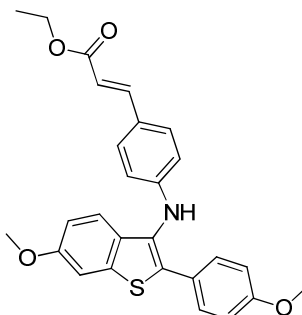
- (*E*)-3-(5-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-piridin-2-il)-acrilato de metilo (Compuesto 120)



5 A una solución de 5-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-picolinaldehído (0.265 gramos, 0.68 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3.38 mililitros) a 0°C, se le agregó 2-(trifenil-fosforaniliden)-acetato de metilo (0.543 gramos, 1.63 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Al completarse la  
 10 mezcla se concentró al vacío, para proporcionar el material crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 25 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar el (*E*)-3-(5-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-piridin-2-il)-acrilato de metilo (96 miligramos, 0.22 milimoles, 32 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 3.70-3.75 (m, 6 H), 3.79-3.83 (m, 3 H), 6.70 (d, *J* = 15.66 Hz, 1 H), 6.77-6.88 (m, 3 H), 7.02 (dd, *J* = 8.59, 3.03 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.18-7.22 (m, 2 H), 7.48-7.59 (m, 3 H), 8.42 (d, *J* = 2.53 Hz, 1 H). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 448.3.

Intermediarios Y

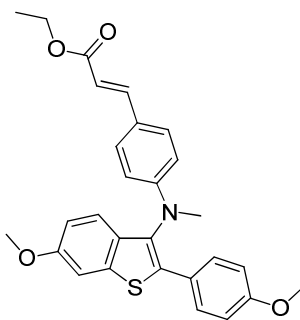
(*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-amino)-fenil)-acrilato de etilo (Compuesto 121)



15 A un frasco para microondas grande (de 10 a 20 mililitros), se le agregó 3-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofeno (350 miligramos, 1.00 milimoles), 4-amino-cinamato de etilo (383 miligramos, 2.00 milimoles), y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (425 miligramos, 2.00 milimoles). Se agregó 1,4-dioxano (6.0 mililitros) seguido entonces por aducto de cloro-(2-diciclohexil-fosfino-2',6'-di-isopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-amino-etil)-fenil]-paladio(II) / metil-terbutil-éter (MTBE) (Paladaciclo RuPhos, 73.0 miligramos, 0.10 milimoles), y la reacción se sometió a irradiación con microondas a  
 20 120°C durante 3 horas. Al completarse la mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo con EtOAc, y se concentró al vacío. El material resultante se dividió entre agua y EtOAc y se separó; la capa acuosa entonces se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 veces), y las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases para remover el agua, y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 30 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-amino)-fenil)-acrilato de etilo (69.0 miligramos, 0.15 milimoles, 15 % de  
 25 rendimiento), como un sólido blanco. LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 460.3.

Intermediarios Z

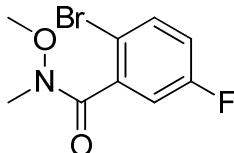
(*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)(metil)-amino)-fenil)-acrilato de etilo (Compuesto 122)



5 A una solución del (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-amino)-fenil)-acrilato de etilo (69.0 miligramos, 0.15 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (6.0 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó NaH (suspensión al 60 % en aceite, 139 miligramos, 3.48 milimoles). Después de 15 minutos, se agregó yoduro de metilo (0.272 mililitros, 4.35 milimoles), y la solución resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durante 45 minutos, después de cuyo tiempo, la reacción se apagó con salmuera y se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo entonces con EtOAc (3 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 veces), se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición neutra, 1-propanol al 3 % en el 1 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el ((*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)(metil-amino)-fenil)-acrilato de etilo (25.5 miligramos, 0.05 milimoles, 36 % de rendimiento), como un sólido blanco. LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 474.3.

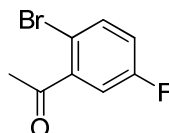
Intermediarios Adicionales:

2-bromo-5-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metil-benzamida (Compuesto 123)



15 A una suspensión de ácido 2-bromo-5-fluoro-benzoico (2.0 gramos, 9.13 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (90 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó clorhidrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (1.069 gramos, 10.96 milimoles), clorhidrato de *N*-(3-dimetil-amino-propil)-*N'*-etil-carbodi-imida (2.276 gramos, 11.87 mili-moles), hidroxibenzotriazol (1.818 gramos, 11.87 milimoles), y trietil-amina (2.55 mililitros, 18.26 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se apagó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó entonces con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 40 % de EtOAc/Hexanos), para proporcionar la 2-bromo-5-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metil-benzamida como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.54 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.38 (s, 3H).

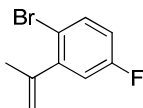
1-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-etanona (Compuesto 124)



30 A una solución de 2-bromo-5-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metil-benzamida (1.54 gramos, 5.88 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (60 mililitros) a 0°C, se le agregó MeMgI (3.0 M en dietil-éter, 1.998 mililitros, 5.99 milimoles) por goteo durante 5 minutos; la reacción inmediatamente se convirtió a un amarillo brillante después de unas cuantas gotas, y entonces, después de la adición continua, la reacción perdió el color amarillo, y apareció una cantidad significativa de un precipitado blanco. Después de 15 minutos, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 15 horas, después de lo cual, se agregaron 3 x 0.5 equivalentes adicionales de MeMgI (1.0 mililitro) cada 3 horas hasta después de 23 horas, y la reacción se apagó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y se extrajo con dietil-éter (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se

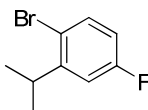
filtraron, y se concentraron al vacío, y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 20 % de EtOAc/Hexanos), para proporcionar la 1-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-etanona (1.038 gramos, 4.78 milimoles, 81 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.57 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 7.07 – 6.99 (m, 1H), 2.63 (s, 3H).

5 1-bromo-4-fluoro-2-(prop-1-en-2-il)-benceno (Compuesto 125)



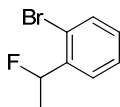
A una suspensión de bromuro de metil-trifenil-fosfonio (5.69 gramos, 15.91 milimoles) en dietil-éter (80 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó *n*-BuLi (2.5 M en hexanos, 6.37 mililitros, 15.91 milimoles) por goteo. La reacción inmediatamente se convirtió hasta un color naranja brillante, y la solución resultante se agitó durante 35 minutos a temperatura ambiente, después de cuyo tiempo, se agregó por goteo una solución de 1-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-etanona (3.14 gramos, 14.47 milimoles) en dietil-éter (20 mililitros). La reacción perdió el color amarillo brillante y llegó a ser casi completamente blanca con una cantidad significativa de un precipitado blanco, la reacción se agitó durante 89 horas, después se apagó mediante la adición de agua, y se extrajo con dietil-éter (3 veces); las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 5 % de dietil-éter/Hexanos), para proporcionar el 1-bromo-4-fluoro-2-(prop-1-en-2-il)-benceno. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.49 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.85 (td, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 2.08 (d, J = 1.4 Hz, 3H).

1-bromo-4-fluoro-2-isopropil-benceno (Compuesto 126)



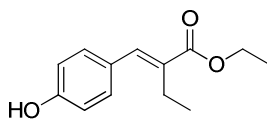
A una solución de 1-bromo-4-fluoro-2-(prop-1-en-2-il)-benceno (200 miligramos, 0.930 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros), se le agregó rodio al 5 % sobre alúmina (30 miligramos, 0.015 milimoles). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi [3.5 kg/cm<sub>2</sub>]) durante 18 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se filtró a través de Celite<sup>MR</sup>, y se concentró al vacío, para proporcionar el 1-bromo-4-fluoro-2-isopropil-benceno. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 7.48 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 10.3, 3.1 Hz, 1H), 6.82 – 6.75 (m, 1H), 3.38 – 3.25 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

1-bromo-2-(1-fluoro-etil)-benceno (Compuesto 127)



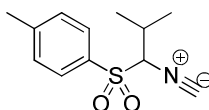
A una solución de 1-(2-bromo-fenil)-etanol (1 gramo, 4.97 mili-moles) en dicloro-metano (DCM) (12 mililitros), se le agregó trifluorhidrato de trietil-amina (1.621 mililitros, 9.95 milimoles), y XtalFluor-E<sup>®</sup> (1.708 gramos, 7.46 milimoles) por goteo durante 5 minutos. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se enfrió a 0°C, y se apagó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el 1-bromo-2-(1-fluoro-etil)-benceno. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 7.54 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 5.90 (dq, J = 46.6, 6.4 Hz, 1H), 1.60 (dd, J = 24.2, 6.5 Hz, 3H).

(*E*)-2-(4-hidroxi-benciliden)-butanoato de etilo (Compuesto 128)



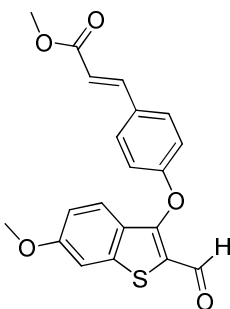
A una solución de 2-bromo-butanoato de etilo (2.75 mililitros, 19.65 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (15 mililitros) se le agregaron PPh<sub>3</sub> (3.87 gramos, 14.74 milimoles), y Zinc (1.285 gramos, 19.65 milimoles). La mezcla resultante se calentó a 140°C durante 3 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró para remover el sólido. El filtrado se concentró al vacío, y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 30 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (E)-2-(4-hidroxi-benciliden)-butanoato de etilo (820 miligramos, 3.72 milimoles, 38 % de rendimiento), como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0.95 (t, J = 7.33 Hz, 3 H), 1.12 (t, J = 7.07 Hz, 3 H), 2.36 (q, J = 7.58 Hz, 2 H), 4.03 (q, J = 7.07 Hz, 2 H), 6.61 (m, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.08 (m, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.35 (s, 1 H). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 221.2.

10 1-((1-isociano-2-metil-propil)-sulfonil)-4-metil-benceno (Compuesto 129)



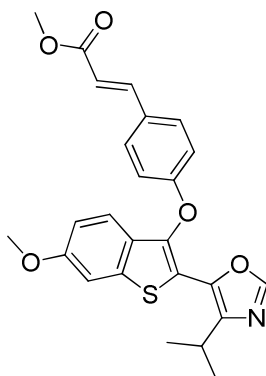
A una solución de isocianuro de toluen-sulfonil-metilo (53 miligramos, 0.271 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (0.27 mililitros), y dietil-éter (0.27 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó NaH (suspensión al 60 % en aceite, 21.71 miligramos, 0.543 milimoles) en una porción como un sólido. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, después de cuyo tiempo, se agregó 2-bromo-propano (0.038 mililitros, 0.407 milimoles), y la reacción se agitó durante 1 hora, y entonces se apagó mediante la adición de agua (8 mililitros), y se extrajo con EtOAc (8 mililitros). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 30 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el 1-((1-isociano-2-metil-propil)-sulfonil)-4-metil-benceno (41 miligramos, 0.173 milimoles, 64 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.87 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.19 (dd, J = 19.1, 6.6 Hz, 6H).

(E)-3-(4-((2-formil-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 130)



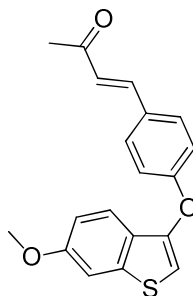
A una solución de (E)-3-(4-((6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (30 miligramos, 0.088 milimoles) en CHCl<sub>3</sub> (1.5 mililitros) a 0°C, se le agregó POCl<sub>3</sub> (0.5 mililitros, 5.36 milimoles), seguido por N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.5 mililitros, 6.46 milimoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 5 minutos, y entonces se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se enfrió nuevamente hasta 0°C, y se apagó mediante la adición por goteo de agua. La mezcla se dividió entonces entre NaOH acuoso 1N y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el (E)-3-(4-((2-formil-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (31 miligramos, 0.084 milimoles, 95 % de rendimiento), el cual se utilizó sin mayor purificación. LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 369.0.

(E)-3-(4-((2-(4-isopropil-oxazol-5-il)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 131)



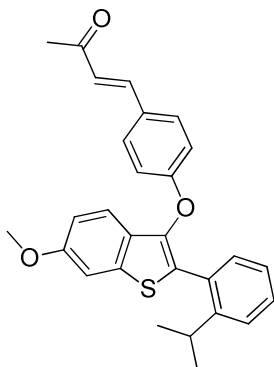
5 A una solución de (*E*)-3-(4-((2-formil-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (30 miligramos, 0.081 milimoles), y 1-((1-isociano-2-metil-propil)-sulfonil)-4-metil-benceno (38.7 mili-gramos, 0.163 milimoles) en metanol (MeOH) (1.5 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó NaOMe (13.20 miligramos, 0.244 milimoles), como un sólido. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 3 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se apagó mediante la adición de salmuera, y se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 20 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((2-(4-isopropil-oxazol-5-il)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (10 miligramos, 0.022 milimoles, 27 % de rendimiento), como un aceite color amarillo. LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 450.0.

10 (*E*)-4-(4-((6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-but-3-en-2-ona (Compuesto 132)



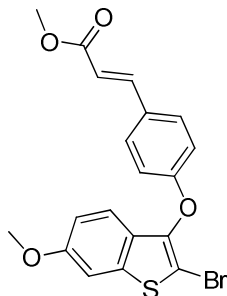
15 En un frasco para microondas, se suspendieron 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofeno (1.0 gramo, 2.98 milimoles), but-3-en-2-ona (0.483 mililitros, 8.95 milimoles), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (209 miligramos, 0.298 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros) y trietil-amina (2.079 mililitros, 14.92 milimoles). La reacción se calentó durante 60 minutos a 120°C bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y salmuera, y las capas se separaron. La capa acuosa entonces se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 veces), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 20 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar la (*E*)-4-(4-((6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-but-3-en-2-ona (584 miligramos, 1.800 mili-moles, 60 % de rendimiento), como un sólido color café claro. LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 325.0.

20 (*E*)-4-(4-((2-(2-isopropil-fenil)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-but-3-en-2-ona (Compuesto 133)



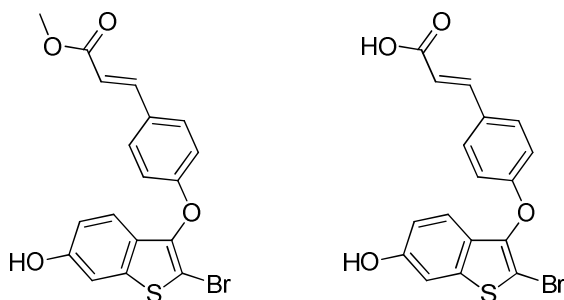
5 En un frasco para microondas de 5 mililitros, se agregó una solución de (*E*)-4-(4-((6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-but-3-en-2-ona (90 miligramos, 0.277 milimoles) en DMA anhidra (3.0 mililitros), seguida por 1-yodo-2-isopropil-benceno (137 miligramos, 0.555 milimoles), cloro-[2-(diciclohexil-fosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil][2-(2-amino-etil)-fenil]-paladio(II) (Paladaciclo BrettPhos 1<sup>a</sup> generación, 22.16 miligramos, 0.028 milimoles), ácido trimetil-acético (85 miligramos, 0.832 milimoles), y carbonato de potasio (115 miligramos, 0.832 milimoles). El frasco para microondas se selló, se purgó y se retro-llenó con nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a irradiación con microondas durante 2 horas a 150°C. Al completarse la reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua (2 veces) y salmuera (1 vez). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 20 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la (*E*)-4-(4-((2-(2-isopropil-fenil)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-but-3-en-2-ona (71.3 miligramos, 0.161 milimoles, 58 % de rendimiento). LC/MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 443.0.

(*E*)-3-(4-((2-bromo-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 134)



15 A una solución de (*E*)-3-(4-((6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (2.1 gramos, 6.17 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) 201 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó *N*-bromo-succinimida (1.208 gramos, 6.79 milimoles). La solución resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se apagó mediante la adición de una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 40 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((2-bromo-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (2.4 gramos, 5.72 milimoles, 93 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.65 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). LC/MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 420.9.

25 (*E*)-3-(4-((2-bromo-6-hidroxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo y (*E*)-ácido 3-(4-((2-bromo-6-hidroxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (Compuestos 135 y 136)

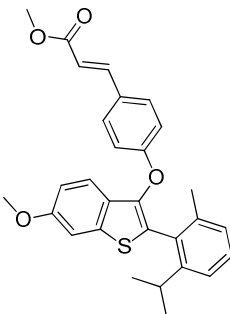


A una solución de (*E*)-3-(4-((2-bromo-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (2.4 gramos, 5.72 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó  $\text{BBR}_3$  (1.0 M en heptano, 17.17 mililitros, 17.17 milimoles) por goteo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de cuyo tiempo, se agregó lentamente a la reacción un regulador acuoso (pH de 7.4, hecho a partir de ácido cítrico y fosfato de sodio dibásico, 10 mililitros), y se enfrió a 0°C. La mezcla resultante entonces se diluyó con dicloro-metano (DCM) (30 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las fases entonces se separaron, y la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , del 0 al 100 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((2-bromo-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (1.6 gramos, 3.95 milimoles, 69 % de rendimiento), como un sólido amarillo pálido, y el (*E*)-ácido 3-(4-((2-bromo-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (370 miligramos, 0.946 milimoles, 17 % de rendimiento), como un sólido amarillo.

(*E*)-3-(4-((2-bromo-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3.76 (s, 3 H), 6.43 (d,  $J = 16.17$  Hz, 1 H), 6.82 (dd,  $J = 8.84, 2.27$  Hz, 1 H), 6.90 - 6.97 (m, 2 H), 7.17 (d,  $J = 2.02$  Hz, 1 H), 7.22 (d,  $J = 8.59$  Hz, 1 H), 7.53 - 7.62 (m, 2 H), 7.65 (d,  $J = 15.66$  Hz, 1 H). LC/MS (m/z,  $\text{MH}^+$ ): 406.8.

(*E*)-ácido 3-(4-((2-bromo-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 6.38 (d,  $J = 16.17$  Hz, 1 H), 6.82 (dd,  $J = 8.59, 2.02$  Hz, 1 H), 6.89 - 6.97 (m, 2 H), 7.17 (d,  $J = 2.02$  Hz, 1 H), 7.23 (d,  $J = 8.59$  Hz, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H), 7.63 (d,  $J = 15.66$  Hz, 1 H). LC/MS (m/z,  $\text{MH}^+$ ): 392.8.

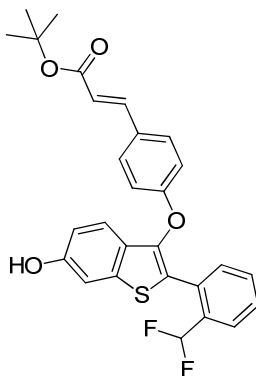
(*E*)-3-(4-((2-(2-isopropil-6-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 137)



A una solución de (*E*)-3-(4-((2-bromo-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (150 miligramos, 0.358 milimoles) en dimetoxi-etano (1.7 mililitros) y agua (0.3 mililitros), se le agregó ácido (2-isopropil-6-metil-fenil)-borónico (127 miligramos, 0.715 mili-moles), hidróxido de bario (123 miligramos, 0.715 milimoles), y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (41.3 miligramos, 0.036 mili-moles). La mezcla se sometió a irradiación con microondas a 125°C durante 25 minutos, después de cuyo tiempo, la reacción se acidificó a un pH de 2 mediante la adición de HCl concentrado. La mezcla se extrajo entonces con dicloro-metano (DCM) (3 veces), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , del 0 al 30 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((2-(2-isopropil-6-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (151 miligramos, 0.304 milimoles, 85 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  ppm 7.65 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 3H), 7.10 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.47 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.94 (p,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LC/MS (m/z,  $\text{MH}^+$ ): 473.0.

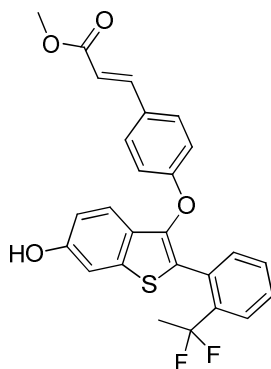
(*E*)-3-(4-((2-(2-(difluoro-metil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 138)





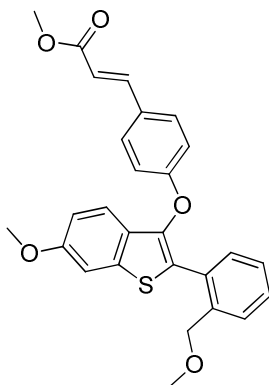
A una solución de (*E*)-3-(4-((2-(2-(difluoro-metil)-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (133 mili-gramos, 0.262 milimoles) en *N*-metil-2-pirrolidona (1.5 mililitros), se le agregaron tiofenol (0.040 mililitros, 0.392 milimoles), y  $K_2CO_3$  (36.1 miligramos, 0.262 milimoles). La mezcla resultante se sometió a irradiación con microondas a 200°C durante 1 hora, después de cuyo tiempo, la reacción se apagó mediante la adición de agua, y se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío, y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ( $SiO_2$ , del 0 al 20 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((2-(2-(difluoro-metil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (100 miligramos, 0.202 milimoles, 77 % de rendimiento). LC/MS (*m/z*, M-H): 493.1.

10 (*E*)-3-(4-((2-(2-(1,1-difluoro-etil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 139)



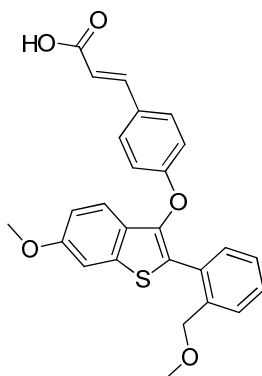
A una solución de (*E*)-3-(4-((2-bromo-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (95 miligramos, 0.234 mili-moles) en dimetoxi-etano (3.0 mililitros), se le agregó 2-(2-(1,1-difluoro-etil)-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (94 mili-gramos, 0.352 milimoles), complejo de [1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II) con dicloro-metano (DCM) (19.14 mili-gramos, 0.023 milimoles), y carbonato de potasio (solución acuosa 2.0 M, 0.469 mililitros, 0.938 milimoles). La mezcla resultante se sometió a irradiación con microondas a 100°C durante 20 minutos, después de cuyo tiempo, la reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución acuosa saturada de  $NH_4Cl$  (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío, y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ( $SiO_2$ , del 0 al 40 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((2-(2-(1,1-difluoro-etil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (77 miligramos, 0.165 milimoles, 70 % de rendimiento).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 4.1$  Hz, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 6.90 – 6.81 (m, 3H), 6.28 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.91 (t,  $J = 18.4$  Hz, 3H).

(*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(2-(metoxi-metil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 140)



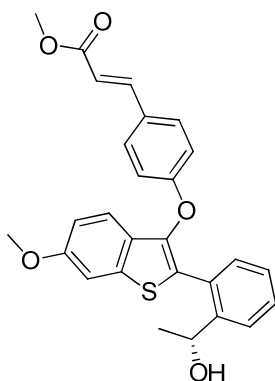
5 A una solución de (*E*)-3-(4-((2-bromo-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (100 miligramos, 0.238 milimoles) en 1,2-dimetoxi-etano (3.0 mililitros), se le agregó ácido (2-(metoxi-metil)-fenil)-borónico (79 miligramos, 0.477 milimoles), [1,1'-bis-(difeníl-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II) (17.5 miligramos, 0.024 milimoles), y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0N acuoso, 0.358 mililitros, 0.715 milimoles). La mezcla resultante se sometió a irradiación con microondas a 100°C durante 20 minutos, después de cuyo tiempo, la reacción se diluyó con EtOAc, se agregó Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 20 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(2-(metoxi-metil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (86.6 miligramos, 0.188 milimoles, 79 % de rendimiento). LC/MS (*m/z*, M+H<sub>2</sub>O): 478.0.

(*E*)-ácido 3-(4-((6-metoxi-2-(2-(metoxi-metil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (Compuesto 141)



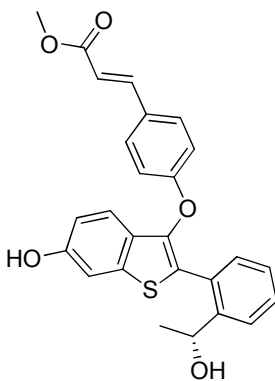
15 A una solución de (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(2-(metoxi-metil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (86.6 miligramos, 0.188 milimoles) en metanol (MeOH) (3.0 mililitros), se le agregó LiOH (2.0N acuoso, 0.564 mililitros, 1.128 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se llevó hasta un pH de 7 mediante la adición de HCl 1N, la reacción neutralizada se concentró entonces al vacío, para proporcionar el (*E*)-ácido 3-(4-((6-metoxi-2-(2-(metoxi-metil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (45.9 miligramos, 0.103 milimoles, 55 % de rendimiento). LC/MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 447.0.

(*R,E*)-3-(4-((2-(2-(1-hidroxi-etil)-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 142)



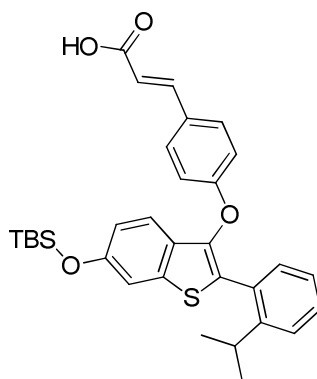
5 A un frasco para microondas que contenía (*E*)-3-(4-((6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (100 miligramos, 0.294 milimoles) en *N,N*-dimetil-acetamida (2.5 mililitros), se le agregaron (*R*)-1-(2-bromo-fenil)-etanol (118 miligramos, 0.588 milimoles), cloro-[2-(diciclohexil-fosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil][2-(2-amino-etil)-fenil]-paladio(II) (Paladaciclo BrettPhos 1<sup>a</sup> generación, 23.47 miligramos, 0.029 milimoles), ácido trimetil-acético (90 miligramos, 0.881 milimoles), y carbonato de potasio (122 miligramos, 0.881 milimoles). El frasco para microondas se selló, se purgó y se retro-llenó con nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a irradiación con microondas durante 2 horas a 150°C. Al completarse la reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 30 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el (*R,E*)-3-(4-((2-(2-(1-hidroxi-etil)-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (27.5 miligramos, 0.060 milimoles, 20 % de rendimiento). LC/MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 459.0.

(*R,E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(2-(1-hidroxi-etil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 143)



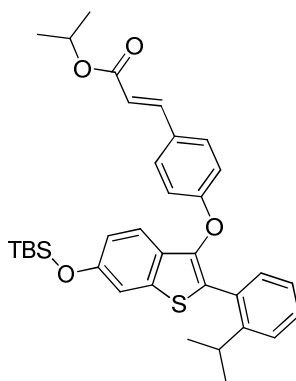
15 A una solución de (*R,E*)-3-(4-((2-(2-(1-hidroxi-etil)-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (27.5 miligramos, 0.060 milimoles), y *N*-metil-2-pirrolidona (1.0 mililitro), se le agregaron tiofenol (0.00922 mililitros, 0.090 milimoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.25 miligramos, 0.060 milimoles). La mezcla resultante se sometió a irradiación con microondas a 190°C durante 1 hora, después de cuyo tiempo, la reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con salmuera. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 30 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el (*R,E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(2-(1-hidroxi-etil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (5 miligramos, 0.011, 19 % de rendimiento). LC/MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 445.0.

25 (*E*)-ácido 3-(4-((6-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (Compuesto 144)



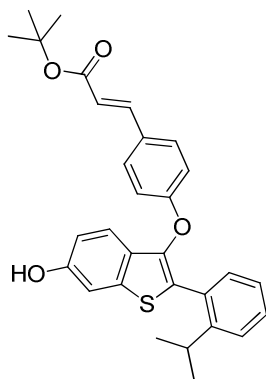
5 A una solución de (*E*)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (100 miligramos, 0.232 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron cloruro de *tert*-butil-dimetil-sililo (88 miligramos, 0.581 milimoles), y *N,N*-di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (0.122 mililitros, 0.697 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se apagó mediante la adición de agua, y se extrajo con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío, y el material crudo resultante se disolvió entonces en tetrahidrofurano (THF) (húmedo), y se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32.1 miligramos, 0.232 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Al completarse la reacción se apagó mediante la adición de HCl 1N, y se extrajo con EtOAc (2 veces); las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el (*E*)-ácido 3-(4-((6-((*tert*-butil-dimetil-silil)-oxi)-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (120 miligramos, 0.220 milimoles, 95 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.66 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 5H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 6.90 – 6.82 (m, 3H), 6.26 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.24 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.01 (s, 9H), 0.24 (s, 6H).

15 (*E*)-3-(4-((6-((*tert*-butil-dimetil-silil)-oxi)-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico de isopropilo (Compuesto 145)



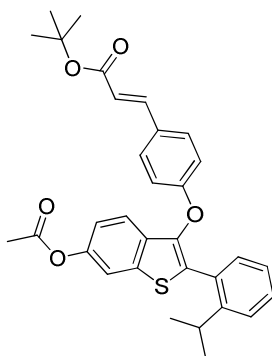
20 A una solución de (*E*)-ácido 3-(4-((6-((*tert*-butil-dimetil-silil)-oxi)-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (59.6 miligramos, 0.109 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2.5 mililitros), se le agregaron *i*-PrOH (0.034 mililitros, 0.438 milimoles), clorhidrato de *N*-(3-dimetil-amino-propil)-*N'*-etil-carbodi-imida (84 miligramos, 0.438 milimoles), y 4-dimetil-amino-piridina (8.02 miligramos, 0.066 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos, después de cuyo tiempo, la reacción se apagó mediante la adición de agua, y se diluyó con dicloro-metano (DCM). Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente de dicloro-metano (DCM) (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 30 % de EtOAc/Heptano) para dar el (*E*)-3-(4-((6-((*tert*-butil-dimetil-silil)-oxi)-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico de iso-propilo (35 miligramos, 0.060 milimoles, 55 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.49 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.17 (m, 7H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 6.18 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.05 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.18 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.95 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).

30 (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico de *tert*-butilo (Compuesto 146)



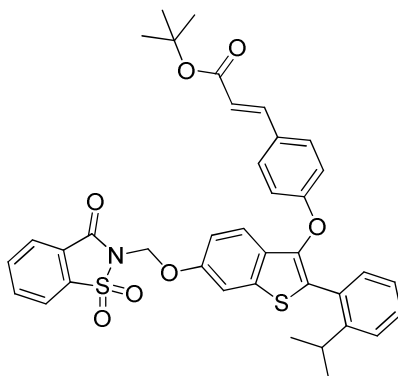
5 A una solución del (*E*)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (400 miligramos, 0.929 milimoles) en tolueno (10 mililitros), se le agregó dterbutil-acetal de N,N-dimetil-formamida (0.891 mililitros, 3.72 milimoles) por goteo, e inmediatamente apareció una gran cantidad del precipitado. La mezcla  
 10 resultante se calentó a 80°C durante 1 hora, después de cuyo tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío, y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 40 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (149 miligramos, 0.306 milimoles, 88 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.42 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.18 (m, 7H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.14 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.55 (br s, 1H), 3.17 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LC/MS (m/z, M-H): 485.1.

(*E*)-3-(4-((6-acetoxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 147)



15 A una solución de (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (63 miligramos, 0.129 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2.5 mililitros), se le agregaron ácido acético (0.030 mililitros, 0.518 milimoles), clorhidrato de *N*-(3-dimetil-amino-propil)-*N'*-etil-carbodi-imida (99 miligramos, 0.518 milimoles), y 4-dimetil-amino-piridina (9.49 mili-gramos, 0.078 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente  
 20 durante 16 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se apagó mediante la adición de HCl 0.1N, y se diluyó con dicloro-metano (DCM). Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con dicloro-metano (DCM) (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 40 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((6-acetoxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (65 miligramos, 0.123 milimoles, 95 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 4H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.81 – 6.72 (m, 2H), 6.12 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.11 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

(*E*)-3-(4-((1,1-dióxido-3-oxobenzol-2(3H)-il)-metoxi)-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (Compuesto 148)



5 A una solución de (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (68 miligramos, 0.140 milimoles) en acetona (2 mililitros), se le agregaron 1,1-dióxido de 2-(cloro-metil)-benzo-[d]-isotiazol-3(2H)-ona (32.4 miligramos, 0.140 milimoles), carbonato de potasio (19.31 miligramos, 0.140 milimoles), y yoduro de potasio (23.2 miligramos, 0.140 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente se removió al vacío. El sólido resultante se volvió a absorber en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguida por salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 30 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el

10 (*E*)-3-(4-((1,1-dióxido-3-oxobenzo-[d]-isotiazol-2(3H)-il)-metoxi)-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (67.4 miligramos, 0.099 milimoles, 71 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 8.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 8.11 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 6.33 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.13 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

## 15 Ejemplos

Para la síntesis de los Ejemplos 1 a 55: los siguientes ejemplos se han preparado a partir de los intermediarios correspondientes mediante la remoción de los grupos metilo a partir de los éteres fenólicos, y en algunos casos también mediante la remoción de un grupo terbutilo a partir de una funcionalidad de éster carboxílico en el mismo paso.

### 20 Método general A:

A una solución del intermediario anteriormente descrito en dicloro-metano (DCM) (0.02-0.1 M) a 0°C, se le agregó BBr<sub>3</sub> (1 M en dicloro-metano (DCM), de 1.5 a 3 equivalentes por grupo MeO) por goteo. La mezcla oscura resultante se agitó a 0°C durante 1 a 3 horas, después de lo cual, la reacción se apagó con agua helada o una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con metanol (MeOH) al 5 % en EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron, y el producto crudo se disolvió en metanol (MeOH), y se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar el ejemplo.

25

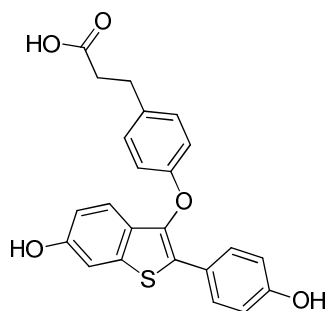
### Método general B:

A una solución del intermediario anteriormente descrito en dicloro-metano (DCM) (0.02-0.1 M) a 0°C, se le agregó BBr<sub>3</sub> (1 M en hexanos, de 1.5 a 3 equivalentes por grupo MeO) por goteo. La mezcla oscura resultante se agitó a 0°C durante 1 a 3 horas, después de lo cual, la reacción se apagó con metanol. La mezcla se concentró hasta un volumen pequeño, y se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar el ejemplo.

30

### Ejemplo 1

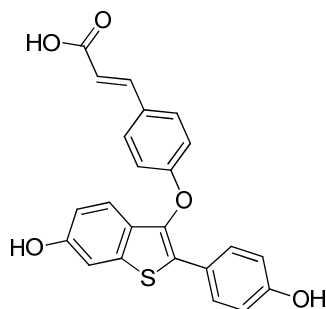
Ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-propanoico



5 A una solución de 3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-propanoato de terbutilo (27 miligramos, 0.055 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1.7 mililitros) a 0°C, se le agregó BBr<sub>3</sub> (1.0 M en dicloro-metano (DCM), 0.220 mililitros, 0.220 milimoles) por goteo (reacción se convirtió hasta un color café e inmediatamente se precipitó un sólido a partir de la solución). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, después de lo cual, la reacción se apagó con agua helada (3.0 mililitros), y se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación vigorosa. La mezcla resultante se concentró al vacío y se disolvió en metanol (MeOH) (2 mililitros), entonces se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición neutra, 1-propanol al 3 % en el 1 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-propanoico  
10 (7 mili-gramos, 0.02 milimoles, 31 % de rendimiento). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 407.0943.

### Ejemplo 2

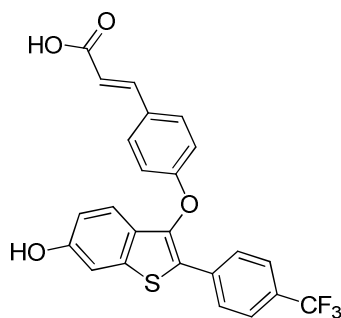
(*E*)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico



15 A una solución de (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (40 miligramos, 0.08 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2.5 mililitros) a 0°C, se le agregó BBr<sub>3</sub> (1.0 M en dicloro-metano (DCM), 0.33 mililitros, 0.33 milimoles) por goteo, e inmediatamente se precipitó un sólido a partir de la solución. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 100 minutos, después de lo cual, la reacción se apagó mediante la adición de una solución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (4 mililitros) y se observó un precipitado blanco. La capa acuosa se extrajo entonces con el 5 % de metanol (MeOH)/EtOAc (12 mililitros, 4 veces), y las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases para remover el agua, y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se disolvió en metanol (MeOH) (2 mililitros), y se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición neutra, 1-propanol al 3 % en el 1 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el (*E*)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (17.5 miligramos, 0.04 milimoles, 53 % de rendimiento). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 405.0790.

### 25 Ejemplo 3

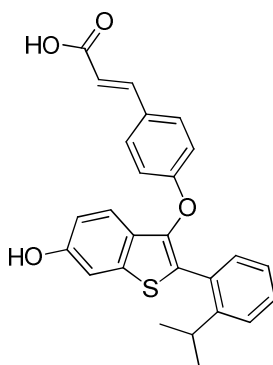
(*E*)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico



5 A un frasco 2-dram que contenía (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de ter-butilo (59.4 miligramos, 0.113 milimoles) en dicloro-metano (DCM) anhidro (1.5 mililitros) a 0°C, se le agregó BBr<sub>3</sub> (1.0 M en dicloro-metano (DCM), 451 microlitros, 0.451 milimoles) por goteo. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, después de lo cual, la reacción se apagó con 3 gotas de agua, se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (se agregaron unas cuantas gotas de 2-propanol). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el material crudo, el cual se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición neutra, 1-propanol al 3 % en el 10 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el (*E*)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (33.8 miligramos, 0.074 milimoles, 66 % de rendimiento), como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 6.36 (d, *J* = 16.17 Hz, 1 H), 6.78-6.89 (m, 1 H), 6.98 (d, *J* = 8.59 Hz, 2 H), 7.17-7.30 (m, 2 H), 7.51-7.70 (m, 5 H), 7.88 (d, *J* = 8.08 Hz, 2 H). HRMS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 457.0710.

#### Ejemplo 4

(*E*)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico



15 El Ejemplo 4 se preparó a partir de los intermediarios de metil-éter/terbutil-éster correspondientes empleando el método A. El Ejemplo 4 también se preparó utilizando la siguiente reacción de hidrólisis: A una solución de (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (25.8 miligramos, 0.058 milimoles) en EtOH (1.5 mililitros), se le agregó LiOH (2.0 M acuoso, 0.290 mililitros, 0.580 milimoles). Después de 5 horas a temperatura ambiente, la reacción se acidificó a un pH de 3 mediante la adición de HCl 1.0 N acuoso y se extrajo con el 5 % de metanol (MeOH)/EtOAc; las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron al vacío, para proporcionar el (*E*)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (24.0 miligramos, 0.056 milimoles, 96 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.57 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.37-7.21 (m, 5H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.88-6.82 (m, 3H), 6.31 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). LC/MS (*m/z*, M-H): 429.0.

De una manera alternativa, el Ejemplo 4 también se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Paso 1: 1,1-dióxido de 2-bromo-3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 26).

30 A una solución de 1,1-dióxido de 2,3-dibromo-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (12.5 gramos, 35.3 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (175 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron 4-bromo-fenol (6.49 gramos, 37.1 milimoles), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (34.5 gramos, 106 milimoles). La suspensión resultante se calentó a 50°C, y la reacción se convirtió hasta un color amarillo-verde desvanecido después de unos cuantos minutos, y entonces subsiguientemente hasta un color rosado desvanecido, y la mezcla permaneció en suspensión. Después de 4 horas



a 50°C. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (175 mililitros), y se agitó durante 15 minutos; la solución se transfirió a un embudo de separación, y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 3 veces), y las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera (100 mililitros), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el 1,1-dióxido de 2-bromo-3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (14.7 gramos, 33.0 milimoles, 93 % de rendimiento), como un sólido color rosado desvanecido, el cual se utilizó sin mayor purificación. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 3.83 (s, 3H), 6.92-7.03 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.39-7.50 (m, 2H).

Paso 2: 1,1-dióxido de 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 27).

A una solución de 1,1-dióxido de 2-bromo-3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (180 gramos, 403 milimoles) en metanol (MeOH) (150 mililitros), y sulfóxido de dimetilo (DMSO) (1,300 mililitros) a 0°C (la temperatura interna estaba a 5°C), se le agregó la primera porción de NaBH<sub>4</sub> (15 gramos, 396.5 milimoles). La temperatura interna se elevó rápidamente hasta 40°C, y se observó la liberación de gas de H<sub>2</sub>. La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos (la temperatura interna se enfrió hasta 10°C). Se agregó la segunda porción de NaBH<sub>4</sub> (15.5 gramos, 409.7 milimoles). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, después de cuyo tiempo, la reacción se apagó con agua (2,000 mililitros) durante 1 hora. El precipitado resultante se recolectó, se secó al aire durante 18 horas, y luego se lavó con heptano para proporcionar el 1,1-dióxido de 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno como un sólido grisáceo, el cual se utilizó sin mayor purificación. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 3.85 (s, 3 H), 5.38 (s, 1 H), 7.02-7.08 (m, 3 H), 7.22 (d, J = 2.53 Hz, 1 H), 7.47-7.60 (m, 3 H).

Paso 3: 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 28).

A una solución de 1,1-dióxido de 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (230 gramos, 626 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3450 mililitros), se le agregó DIBAL-H (1.0 M en dicloro-metano (DCM), 3132 mililitros, 3132 milimoles). La mezcla se calentó a 60°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a 40°C. Se agregó DIBAL-H (1.0 M en dicloro-metano (DCM) o tolueno, 500 mililitros, 500 milimoles). La mezcla se puso a reflujo durante 6 horas. Se agregó DIBAL-H (1.0 M en dicloro-metano (DCM), 300 mililitros, 300 milimoles). La mezcla se puso a reflujo durante 8 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se enfrió hasta 0°C durante 2 horas. Se agregó muy lentamente EtOAc (1226 mililitros). Se agregó lentamente (durante 3 horas) una solución de sal de Rochelle (884 gramos, 626 milimoles en 6,000 mililitros de agua). La solución resultante se añejó a temperatura ambiente durante 18 horas. La capa orgánica se separó a partir de la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1,000 mililitros). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró al vacío, para proporcionar el 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (149.8 gramos, 446.9 milimoles, 71 % de rendimiento), como un sólido blanco, el cual se utilizó sin mayor purificación. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 3.81 (s, 3 H), 6.46 (s, 1 H), 6.90 (d, J = 9.09 Hz, 3 H), 7.16-7.22 (m, 1 H), 7.31-7.40 (m, 2 H), 7.46 (d, J = 9.09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 336.8.

Paso 4: (E)-3-(4-((6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 29).

A una solución de 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (125 gramos, 373 milimoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13.09 gramos, 18.64 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2,500 mililitros) y di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (326 mililitros, 1864 milimoles), a temperatura ambiente, se le agregó acrilato de metilo (subsuperficial) (845 mililitros, 9322 milimoles) durante más de 3 a 4 horas. A medida que se inició la adición, la reacción se calentó a 120°C durante 13 horas. Se agregó acrilato de metilo (150 mililitros, 1654.8 milimoles) (subsuperficial). La reacción se calentó a 120°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. El exceso de acrilato de metilo y di-isopropil-etil-amina se removieron al vacío. La mezcla resultante se filtró a través de un cojín de Celite y la torta se lavó con EtOAc (2,000 mililitros). La mezcla resultante se lavó con agua (2 veces), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 5 % al 50 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (E)-3-(4-((6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (81 gramos, 238 milimoles, 64 % de rendimiento), como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 1.46 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 6.28 (d, J = 16.17 Hz, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.90 (dd, J = 8.59, 2.02 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 2.02 Hz, 1 H), 7.37-7.48 (m, 3 H), 7.59 (d, J = 16.17 Hz, 1 H). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 341.1.

Paso 5: (E)-3-(4-((2-(2-isopropil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 32).

A una solución de (E)-4-(4-((6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-but-3-en-2-ona (45 gramos, 132 milimoles) en DMA anhidra (450 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron 1-yodo-2-isopropil-benceno (57 gramos, 231.6 milimoles), cloro-[2-(diciclohexil-fosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil][2-(2-amino-etil)-fenil]-paladio(II) (Paladaciclo BrettPhos 1<sup>a</sup> generación, 6.34 gramos, 7.93 milimoles), ácido trimetil-acético (40.5 gramos, 397 milimoles), y carbonato de potasio (55 gramos, 397 milimoles). La mezcla resultante se calentó a 140°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 50°C. La reacción se diluyó con EtOAc (400 mililitros), y se dejó enfriar a temperatura ambiente. A medida que la reacción se enfriaba, se formó un precipitado y se removió mediante filtración. El licor madre se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 10 al 20 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el (E)-3-(4-((2-(2-isopropil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (47 gramos, 102.5 milimoles). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.61 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.29

(m, 7H), 7.15 (ddd,  $J = 8.1, 5.7, 2.8$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 8.8, 2.3$  Hz, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 6.29 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.26 (p,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H). LC/MS ( $m/z$ ,  $MH^+$ ): 459.5.

Paso 6: (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Ejemplo 45).

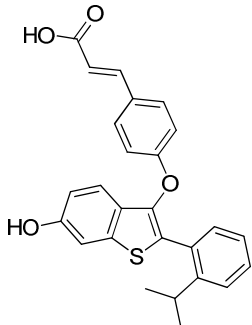
5 A una solución de (*E*)-3-(4-((2-(2-isopropil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (75 gramos, 164 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1,000 mililitros) a  $-2^{\circ}\text{C}$  (temperatura interna), se le agregó tribromo-borano (491 mililitros, 491 milimoles) lentamente por medio de un embudo de adición para mantener la temperatura interna debajo de  $2^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se mantuvo alrededor de  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos en una solución de bicarbonato de sodio (acuosa, 10 %, 347 mililitros); a  $5^{\circ}\text{C}$  (temperatura interna), se agregó la mezcla de reacción durante 2 horas. La capa orgánica se separó de la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró al vacío. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (500 mililitros). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , del 10 al 30 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((2-(2-isopropil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (pureza del 90 %). El producto resultante se puede purificar ya sea mediante la formación de una pasta acuosa en acetonitrilo durante 1 hora, o bien en EtOAc/Heptano (1:9) durante 30 minutos. El sólido se filtró y se secó al aire durante 18 horas, para proporcionar el (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (68 gramos, 130 milimoles, 79 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 7.60 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 8H), 7.15 (ddd,  $J = 8.1, 5.5, 3.0$  Hz, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 3H), 6.29 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (p,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.19 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H). HR-MS ( $m/z$ ,  $MH^+$ ): 445.1473.

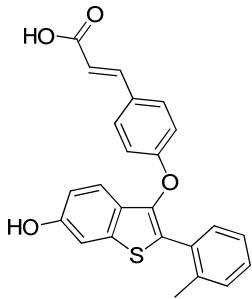
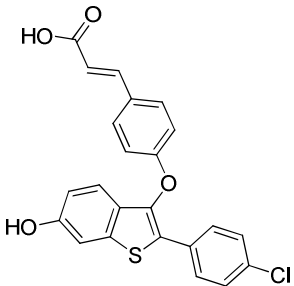
Paso 7: (*E*)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (Ejemplo 4).

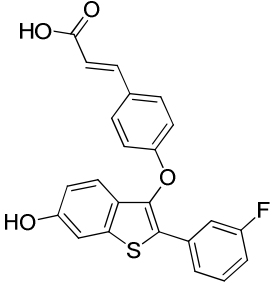
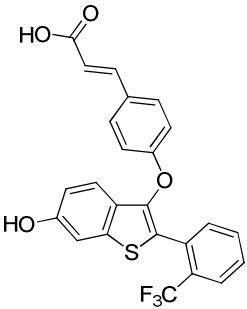
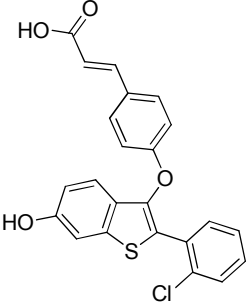
20 A una solución de (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (50 gramos, 112 milimoles) en metanol (MeOH) (1,000 mililitros) a  $0^{\circ}\text{C}$ , se le agregó hidróxido de litio (2N, 281 mililitros, 562 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó hidróxido de litio (2N, 281 mililitros, 562 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y se agregó HCl (0.5N, 3,500 mililitros, 1750 milimoles) durante 30 minutos, y se formó un precipitado a medida que se agregaba el HCl a la mezcla de reacción. El precipitado se recolectó mediante filtración al vacío, y se lavó con agua y heptano. La torta resultante se secó al aire durante 22 horas. El sólido pastoso resultante se secó en un horno al vacío (vacío de la casa) a  $45^{\circ}\text{C}$  durante 24 horas. El vacío se cambió hasta un alto vacío, y la temperatura se incrementó hasta  $50^{\circ}\text{C}$ . Un vaso de precipitados que contenía moléculas, y un vaso de precipitados que contenía  $\text{P}_2\text{O}_5$ , se colocó en el horno al vacío. Después de unas cuantas horas, se removió el vaso de precipitados que contenía  $\text{P}_2\text{O}_5$ . El producto se secó en el horno al vacío (alto vacío) a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 18 horas, para proporcionar el (*E*)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (50 gramos, 114 milimoles).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm = 7.57 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.37-7.21 (m, 5H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.88-6.82 (m, 3H), 6.31 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 1.16 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H).

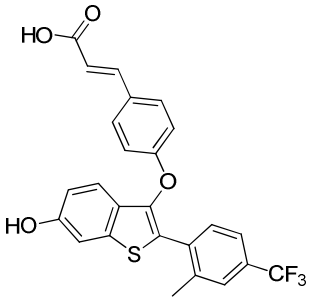
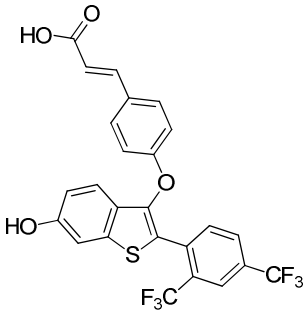
35 Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los intermediarios de metil-éter/terbutil-éster correspondientes empleando el método A:

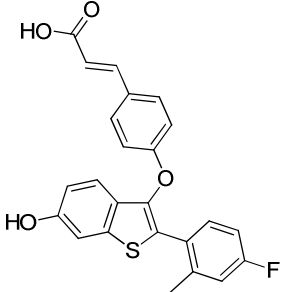
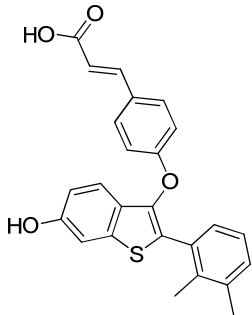
Tabla 1

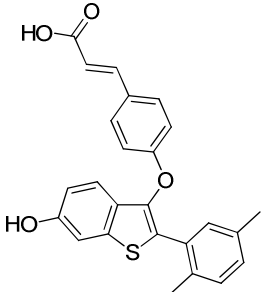
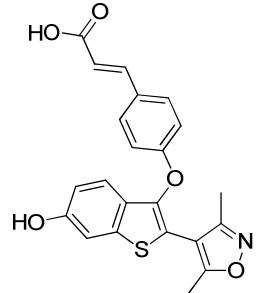
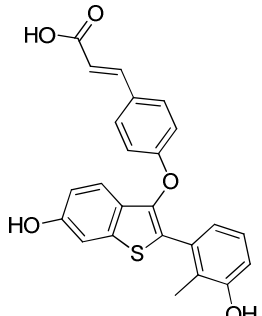
Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
4		( <i>E</i> )-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm = 7.57 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.37-7.21 (m, 5H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.88-6.82 (m, 3H), 6.31 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)  HRMS ( $m/z$ , $MH^+$ ): 431.1309

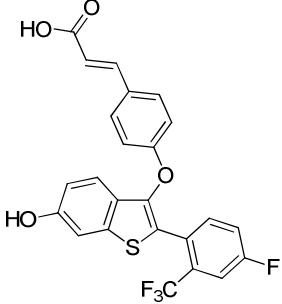
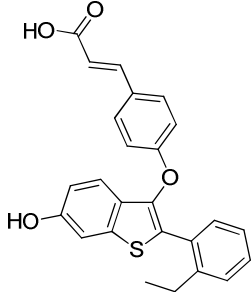
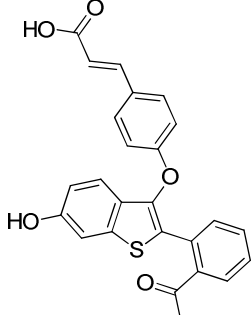
Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
5		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(o-tolil)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 2.35 (s, 3 H), 6.34 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1 H), 6.76-6.82 (m, 2 H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 8.84, 2.27 Hz, 1 H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.08 Hz, 1 H), 7.16-7.38 (m, 8 H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 403.0995</p>
6		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(4-cloro-fenil)-6-hidroxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 6.35 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H), 6.77-6.85 (m, 1 H), 6.90-7.00 (m, 2 H), 7.19 (d, <i>J</i> = 9.09 Hz, 1 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.02 Hz, 1 H), 7.29-7.38 (m, 2 H), 7.46-7.55 (m, 2 H), 7.58 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1 H), 7.62-7.69 (m, 2 H)</p> <p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 421.40</p>

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
7		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(3-fluorofenil)-6-hidroxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 6.39 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 8.84, 2.27 Hz, 1 H), 6.88-6.94 (m, 2 H), 6.95-7.03 (m, 1 H), 7.16-7.24 (m, 2 H), 7.29-7.39 (m, 2 H), 7.40-7.53 (m, 4 H)</p> <p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 405.40</p>
8		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(trifluoro-metil)-fenil)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 6.32 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1 H), 6.78-6.91 (m, 3 H), 7.16-7.28 (m, 2 H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9.09 Hz, 2 H), 7.49-7.62 (m, 4 H), 7.70-7.81 (m, 1 H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 457.0702</p>
9		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(2-clorofenil)-6-hidroxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 6.31 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H), 6.84-6.88 (m, 1 H), 6.88-6.92 (m, 2 H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.02 Hz, 1 H), 7.25-7.34 (m, 3 H), 7.41-7.49 (m, 4 H), 7.56 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 423.0446</p>

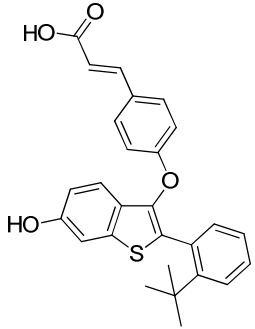
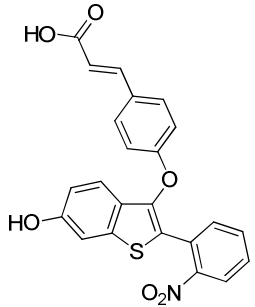
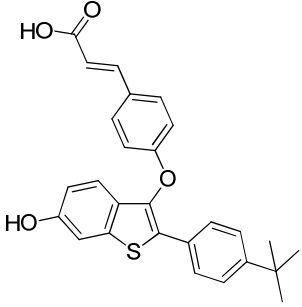
Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
10		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-metil-4-(trifluoro-metil)-fenil)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 2.44 (s, 3 H), 6.31 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1 H), 6.82-6.91 (m, 3 H), 7.26 (d, <i>J</i> = 2.02 Hz, 1 H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 1 H), 7.39-7.48 (m, 3 H), 7.48-7.59 (m, 3 H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 471.0851</p>
11		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(2,4-bis-(trifluoro-metil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 6.32 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1 H), 6.82-6.91 (m, 3 H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 5.56, 3.03 Hz, 2 H), 7.42-7.49 (m, 2 H), 7.57 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.08 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.08 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 525.0572</p>

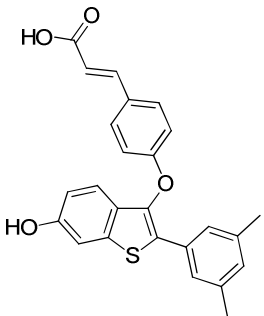
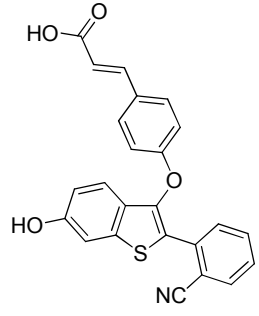
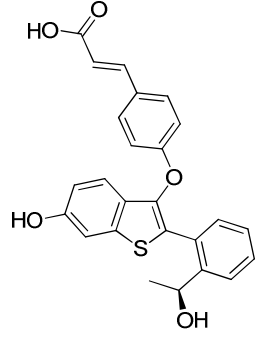
Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
12		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 2.35 (s, 3 H), 6.32 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1 H), 6.81-6.92 (m, 4 H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 9.60, 2.53 Hz, 1 H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.02 Hz, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 1 H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8.59, 5.56 Hz, 1 H), 7.42-7.49 (m, 2 H), 7.56 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 421.0911</p>
13		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(2,3-dimetil-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 2.24 (d, <i>J</i> = 12.63 Hz, 6 H), 6.29 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H), 6.79-6.90 (m, 3 H), 6.97-7.05 (m, 1 H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 14.40, 7.33 Hz, 2 H), 7.20-7.30 (m, 2 H), 7.37-7.46 (m, 2 H), 7.56 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1 H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 417.1139</p>

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
14		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(2,5-dimetil-fenil)-6-hidroxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 2.09-2.44 (m, 6 H), 6.30 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H), 6.79-6.89 (m, 3 H), 6.98-7.05 (m, 1 H), 7.06-7.14 (m, 2 H), 7.21-7.27 (m, 2 H), 7.39-7.47 (m, 2 H), 7.55 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1 H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 417.1144</p>
15		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-6-hidroxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 2.20 a 2.27 (m, 3 H), 2.33-2.44 (m, 3 H), 6.34 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H), 6.28-6.41 (m, 1 H), 6.81-6.95 (m, 3 H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.02 Hz, 1 H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 1 H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 2 H), 7.57 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1 H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 408.0883</p>
16		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(3-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 419.0938</p>

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
17		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(4-fluoro-2-(trifluoro-metil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 475.0634</p>
18		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(2-etil-fenil)-6-hidroxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 417.1148</p>
19		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(2-acetil-fenil)-6-hidroxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 431.0948</p>

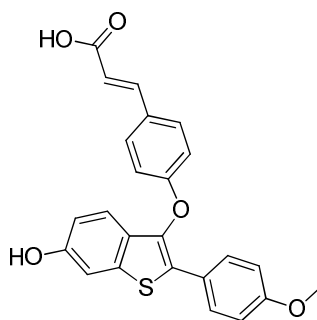


Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
20		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(2-(terbutil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 445.1465</p>
21		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-nitro-fenil)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 434.0625</p>
22		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(4-(terbutil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 445.1465</p>

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
23		(E)-ácido 3-(4-((2-(3,5-dimetil-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 417.1157
24		(E)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isociano-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 412.4
25		(S,E)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-(1-hidroxi-etil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	LC/MS (m/z, M-H): 431.4

**Ejemplo 26**

(E)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico

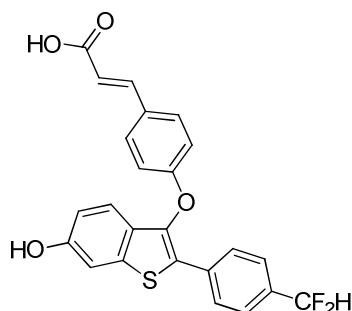


Paso 1: En un frasco de 30 mililitros que contenía (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (100 miligramos, 0.22 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro), se agregó  $\text{BBR}_3$  (1 M en heptano, 0.224 mililitros, 0.22 milimoles), y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con 4 mililitros de metanol (MeOH), y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. El material crudo se concentró sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , del 1 al 100 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (11 miligramos, 0.03 milimoles, 12 % de rendimiento), y una mezcla de (*E*)-3-(4-((2-(4-hidroxi-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo y (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (32 mili-gramos, 0.07 milimoles, 33 % de rendimiento). LC/MS (m/z,  $\text{MH}^+$ ): 433.2.

Paso 2: En un frasco de 30 mililitros que contenía una mezcla de (*E*)-3-(4-((2-(4-hidroxi-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo y (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (32 mili-gramos, 0.07 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros), metanol (MeOH) (1 mililitro), y  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mililitros), se agregó LiOH (9.14 miligramos, 0.38 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente, y entonces se concentró al vacío, se diluyó con agua, y se acidificó a un pH de 2 con HCl 6 M, provocando la formación de un precipitado. La mezcla se diluyó con 20 mililitros de dicloro-metano (DCM) y 2 mililitros de metanol. La capa orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró al vacío, para proporcionar el producto crudo. La muestra se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (columna CHIRALCEL® OJ-H, 45 % de metanol (MeOH) en  $\text{CO}_2$ ), para proporcionar el (*E*)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (17 miligramos, 0.04 milimoles, 53 % de rendimiento), como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  ppm = 7.64 (d,  $J$  = 8.59 Hz, 2 H), 7.55-7.62 (m, 2 H), 7.51 (d,  $J$  = 16.17 Hz, 1 H), 7.30 (d,  $J$  = 2.02 Hz, 1 H), 7.13 (d,  $J$  = 8.59 Hz, 1 H), 6.90-7.04 (m, 4 H), 6.83 (dd,  $J$  = 2.02, 8.59 Hz, 1 H), 6.38 (d,  $J$  = 16.17 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H). LC/MS (m/z, M-H): 417.5.

### Ejemplo 27

(*E*)-ácido 3-(4-((2-(4-(difluoro-metil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico



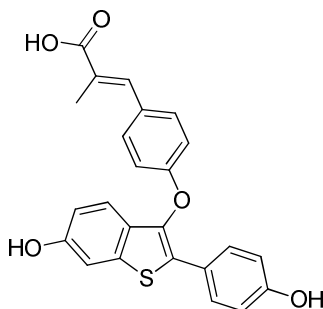
Paso 1: En un frasco para microondas que contenía (*E*)-3-(4-((2-(4-(difluoro-metil)-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (50 miligramos, 0.098 milimoles) en *N*-metil-2-pirrolidona (1.0 mililitro), se agregó tiofenol (0.015 mililitros, 0.147 milimoles), seguido por  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (14 miligramos, 0.098 mili-moles). La mezcla resultante se sometió a irradiación con microondas durante 1 hora a  $200^\circ\text{C}$ , después de cuyo tiempo, la reacción se apagó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío, para dar el material crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , del 0 al 30 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((2-(4-(difluoro-metil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (30 miligramos, 0.061 milimoles, 62 % de rendimiento). LC/MS (m/z, M-H): 493.5

Paso 2: A un frasco que contenía (*E*)-3-(4-((2-(4-(difluoro-metil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-

acrilato de ter-butilo (30 miligramos, 0.061 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1.0 mililitro), se le agregó HCl (4.0 N en dioxano, 0.4 mililitros, 1.600 milimoles). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 12 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición neutra, 1-propanol al 3 % en el 10 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el (*E*)-ácido 3-(4-((2-(4-(difluoro-metil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (21 miligramos, 0.048 milimoles, 79 % de rendimiento). LC/MS (m/z, M-H): 437.5.

### Ejemplo 28

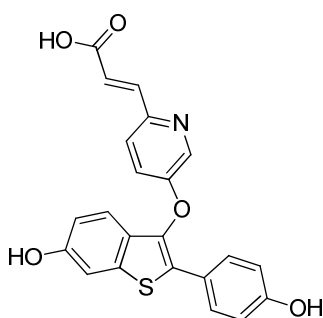
(*E*)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-2-metil-acrílico



10 A una solución de (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-2-metil-acrilato de etilo (107 miligramos, 0.225 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (5.0 mililitros) a 0°C, se le agregó BBr<sub>3</sub> (1.0 M en dicloro-metano (DCM), 0.902 mililitros, 0.902 milimoles) por goteo. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 100 minutos, después de lo cual, la reacción se apagó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (4 mililitros), y se acidificó a un pH de 3 mediante la adición de HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo entonces con el 5 % de metanol (MeOH)/EtOAc (12 mililitros, 4 veces), y las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases para remover el agua, y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se disolvió en metanol (MeOH), y se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición neutra, 1-propanol al 3 % en el 1 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el (*E*)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-2-metil-acrílico (32.4 miligramos, 0.078 milimoles, 34 % de rendimiento). HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 419.0872.

### 20 Ejemplo 29

(*E*)-ácido 3-(5-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-piridin-2-il)-acrílico



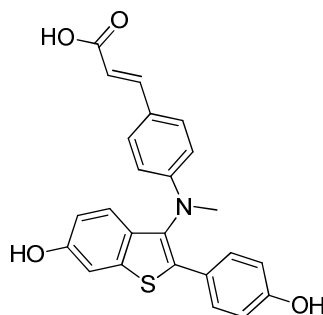
25 Paso 1: A una solución de (*E*)-3-(5-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-piridin-2-il)-acrilato de metilo (0.096 gramos, 0.215 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2.145 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó BBr<sub>3</sub> (1.0 M en heptano, 0.858 mililitros, 0.86 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al completarse la reacción se apagó con metanol (MeOH) (2.0 mililitros), y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente; entonces se concentró al vacío sobre gel de sílice, y luego se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 20 % de metanol (MeOH)/dicloro-metano (DCM)), para proporcionar el (*E*)-3-(5-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-piridin-2-il)-acrilato de metilo. LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 420.3.

30 Paso 2: A una solución de (*E*)-3-(5-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-piridin-2-il)-acrilato de metilo (0.118 gramos, 0.28 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2.00 mililitros) y agua (2.00 mililitros), se le agregó hidróxido de litio (1.0 M acuoso, 0.844 mililitros, 0.84 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Al completarse la reacción se apagó con agua, se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se acidificó a un pH de 1 con HCl 1N. La mezcla se extrajo con dicloro-metano (DCM) (3 veces), y las capas orgánicas

combinadas se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición ácida, 3 % de ácido trifluoro-acético (TFA) en el 10 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el (*E*)-ácido 3-(5-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-piridin-2-il)-acrílico (14 miligramos, 0.03 milimoles, 9 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ ppm = 6.66 (d, *J* = 15.66 Hz, 1 H), 6.77-6.81 (m, 2 H), 6.84 (dd, *J* = 8.59, 2.02 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J* = 8.59 Hz, 1 H), 7.22 (dd, *J* = 8.59, 3.03 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J* = 2.02 Hz, 1 H), 7.44-7.49 (m, 2 H), 7.52 (d, *J* = 15.66 Hz, 1 H), 7.64 (d, *J* = 8.59 Hz, 1 H), 8.45 (d, *J* = 2.53 Hz, 1 H). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 406.2.

### Ejemplo 30

(*E*)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)(metil)-amino)-fenil)-acrílico

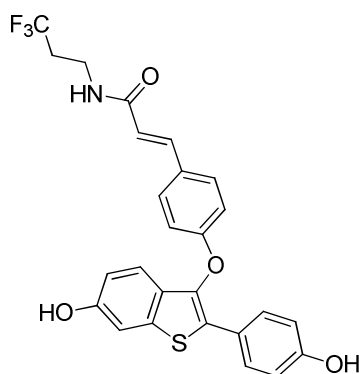


Paso 1: A una solución del (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)(metil)-amino)-fenil)-acrilato de etilo (25.5 miligramos, 0.05 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1.5 mililitros) a 0°C, se le agregó BBr<sub>3</sub> (1.0 M en dicloro-metano (DCM), 0.215 mililitros, 0.21 milimoles) por goteo. Después de 4 horas a 0°C, la reacción se apagó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrajo con el 5 % de metanol (MeOH)/EtOAc; las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron al vacío, para proporcionar el (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)(metil)-amino)-fenil)-acrilato de etilo crudo, el cual se utilizó sin mayor purificación. LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 446.5.

Paso 2: A una solución del (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)(metil)-amino)-fenil)-acrilato de etilo crudo (25 miligramos, 0.06 milimoles) en EtOH (1.5 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó LiOH (2 N acuoso, 0.168 mililitros, 0.34 milimoles), la reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 18 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se apagó con HCl 1N (4 mililitros), y se concentró al vacío, para remover el EtOH. La suspensión resultante se extrajo con el 5 % de metanol (MeOH)/EtOAc (3 veces), se secó, y se concentró al vacío, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición neutra, 1-propanol al 3 % en el 1 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el (*E*)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)(metil)-amino)-fenil)-acrílico (4.98 miligramos, 0.01 milimoles, 21 % de rendimiento), como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 3.12 (s, 3 H), 6.11 (d, 1 H, *J* = 15.66 Hz), 6.56 (d, 2 H, *J* = 8.59 Hz), 6.65 (d, 2 H, *J* = 9.09 Hz), 6.69 (dd, 1 H, *J* = 8.59, 2.02 Hz), 6.98 (d, 1 H, *J* = 8.59 Hz), 7.11 (d, 1 H, *J* = 2.02 Hz), 7.24 (d, 2 H, *J* = 9.09 Hz), 7.30 (d, 2 H, *J* = 9.09 Hz), 7.48 (d, 1 H, *J* = 16.17 Hz). HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 418.1065.

### Ejemplo 31

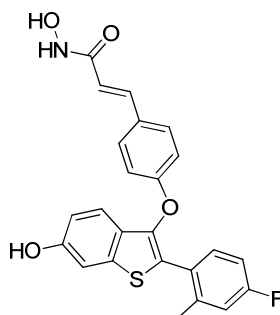
(*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-acrilamida



En un frasco de 30 mililitros que contenía (*E*)-3-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-acrilamida (38 miligramos, 0.07 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro), se agregó BBr<sub>3</sub> (1 M en heptano, 0.072 mililitros, 0.07 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se apagó con 4 mililitros de metanol (MeOH), y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, después de cuyo tiempo, la mezcla resultante se concentró hasta un volumen del 50 % y el producto crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición ácida, ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % en el 1 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar la (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-propil)-acrilamida (31 mili-gramos, 0.06 milimoles, 86 % de rendimiento), como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.40-7.63 (m, 5 H), 7.21 (d, *J* = 2.02 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J* = 8.59 Hz, 1 H), 6.88-6.98 (m, 2 H), 6.68-6.87 (m, 3 H), 6.45 (d, *J* = 15.66 Hz, 1 H), 3.54 (t, *J* = 7.07 Hz, 2 H), 2.46 (tq, *J* = 6.82, 10.95 Hz, 2 H). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 500.4.

### Ejemplo 32

(*E*)-3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-hidroxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-*N*-hidroxi-acrilamida

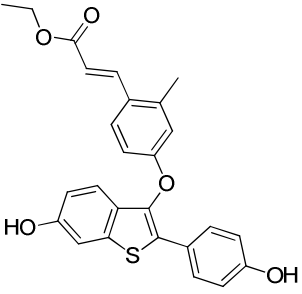
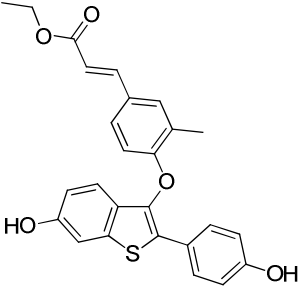
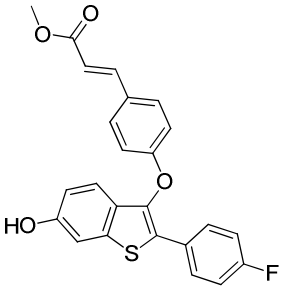


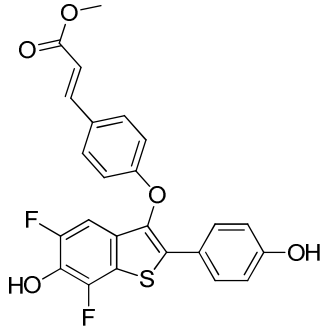
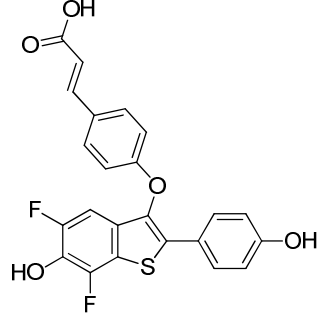
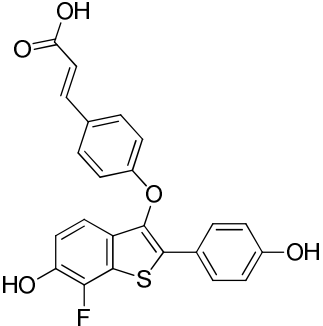
En un frasco con tapa de rosca de 30 mililitros, la (*E*)-3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-*N*-((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-acrilamida (53 miligramos, 0.099 mili-moles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro). El frasco se cargó con BBr<sub>3</sub> (1.0 M en hexanos, 0.298 mililitros, 0.298 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con 4 mililitros de metanol (MeOH), y se agitó durante 10 minutos, la mezcla se concentró sobre gel de sílice, y el material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición ácida, ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % en el 30 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar la (*E*)-3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-hidroxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-*N*-hidroxi-acrilamida (16 miligramos, 0.037 milimoles, 37 % de rendimiento), como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 2.25 (s, 3 H,) 6.19 (d, *J* = 16.17 Hz, 1 H), 6.66-6.84 (m, 4 H), 6.88 (dd, *J* = 9.85, 2.78 Hz, 1 H), 7.06-7.26 (m, 3 H), 7.26-7.45 (m, 3 H). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 436.1.

Los siguientes ejemplos se prepararon empleando los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores utilizando los materiales de partida apropiados:

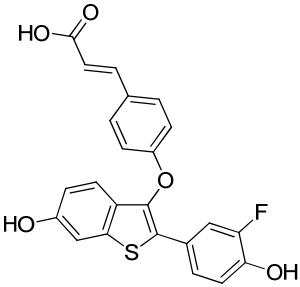
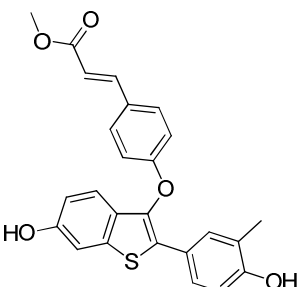
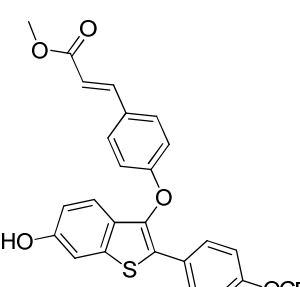
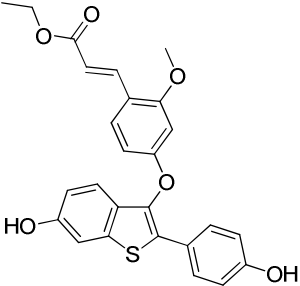
Tabla 2

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
33		( <i>E</i> )-3-(4-((2-(4-fluoro-fenil)-6-hidroxi-benzo-[ <i>b</i> ]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoro-propil)-acrilamida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 2.26 -2.45 (m, 2 H), 3.42 (t, <i>J</i> = 7.07 Hz, 2 H), 6.34 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 8.59, 2.02 Hz, 1 H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 2 H), 6.98 (t, <i>J</i> = 8.59 Hz, 2 H), 7.03 - 7.22 (m, 2 H), 7.31 - 7.50 (m, 3 H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.59, 5.56 Hz, 2 H). LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 502.3

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
34		<p>(E)-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-2-metil-fenil)-acrilato de etilo</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>Cl) δ ppm = 1.37 (t, J = 7.07 Hz, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 4.30 (q, J = 7.07 Hz, 2 H), 4.81 (br. s., 2 H), 6.28 (d, J = 16.17 Hz, 1 H), 6.76-6.92 (m, 5 H), 7.19-7.34 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 7.56-7.69 (m, 2 H), 7.93 (d, J = 15.66 Hz, 1 H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 447.1278</p>
35		<p>(E)-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-3-metil-fenil)-acrilato de etilo</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 1.29 (t, J = 7.07 Hz, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 4.21 (q, J = 7.07 Hz, 2 H), 6.33 (d, J = 16.17 Hz, 1 H), 6.50 (d, J = 8.08 Hz, 1 H), 6.72-6.77 (m, 2 H), 6.79 (dd, J = 8.59, 2.02 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 7.15-7.23 (m, 2 H), 7.44-7.52 (m, 3 H), 7.53-7.61 (m, 1 H), 7.57 (d, J = 16.17 Hz, 1 H).</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 447.1243</p>
36		<p>(E)-3-(4-((2-(4-fluoro-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>Cl) δ ppm = 3.80 (s, 3 H), 6.31 (d, J = 15.66 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 8.59, 2.02 Hz, 1 H), 6.93-7.01 (m, 2 H), 7.01 -7.11 (m, 2 H), 7.23-7.27 (m, 2 H), 7.41-7.48 (m, 2 H), 7.55-7.73 (m, 3 H).</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 421.0891</p>

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
37		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((5,7-difluoro-6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.53 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 9.09 Hz, 2H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 2.02, 12.63 Hz, 1H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 6.76 - 6.93 (m, 5H), 6.31 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H)</p>
38		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((5,7-difluoro-6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.61 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1H), 7.34 - 7.44 (m, 3H), 7.23 - 7.34 (m, 1H), 6.84 - 6.99 (m, 5H), 6.23 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1H)</p>
39		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((7-fluoro-6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.51 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1H), 7.38 - 7.47 (m, 4H), 6.80 - 6.91 (m, 4H), 6.67 (d, <i>J</i> = 9.09 Hz, 2H), 6.26 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1H). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 423.4</p>

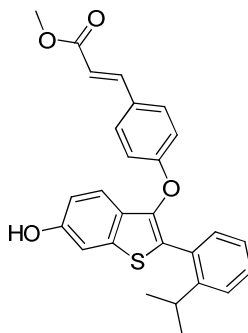


Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
40		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 6.36 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1 H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.59, 2.02 Hz, 1 H), 6.84-6.91 (m, 1 H), 6.92-6.99 (m, 2 H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 1 H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.02 Hz, 1 H), 7.29 (ddd, <i>J</i> = 8.59, 2.02, 1.01 Hz, 1 H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 12.63, 2.02 Hz, 1 H), 7.50-7.56 (m, 2 H), 7.60 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1 H). HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 423.0680</p>
41		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo</p>	<p>LC/MS (m/z, M-H): 431.4</p>
42		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo</p>	<p>LC/MS (m/z, M-H): 485.5</p>
43		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-2-metoxi-fenil)-acrilato de etilo</p>	<p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 463.2</p>

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
44		( <i>E</i> )-3-(4-((6-hidroxi-2-fenil-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo	HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 403.0989

**Ejemplo 45**

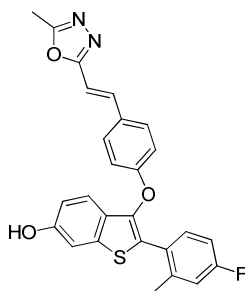
(*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo



- 5 A una solución de (*E*)-3-(4-((2-(2-isopropil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (30 miligramos, 0.065 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1.5 mililitros) a 0°C, se le agregó BBr<sub>3</sub> (1.0 M en heptano, 0.196 mililitros, 0.196 milimoles) por goteo. Después de 1 hora a 0°C, la reacción se apagó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc; las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 30 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (25.8 miligramos, 0.058 milimoles, 89 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.60 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 8H), 7.15 (ddd, J = 8.1, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 3H), 6.29 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC/MS (m/z, M-H): 443.0.

**Ejemplo 46**

- 15 (*E*)-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[b]-tiofen-6-ol



En un frasco con tapa de rosca de 30 mililitros, el (*E*)-2-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (12 miligramos, 0.025 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (0.5 mililitros). El frasco se cargó con BBr<sub>3</sub> (1.0 M en hexanos, 0.076 mililitros, 0.076 milimoles), y la mezcla de reacción

se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con 2 mililitros de metanol (MeOH), y se agitó durante 10 minutos; la mezcla se concentró sobre gel de sílice, y el material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición ácida, ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % en el 30 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el (*E*)-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[*b*]-tiofen-6-ol (3 miligramos, 6.54 micromoles, 26 % de rendimiento), como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 2.26 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 6.73-6.86 (m, 5 H), 6.88 (dd, *J* = 9.85, 2.78 Hz, 1 H), 7.08-7.30 (m, 3 H), 7.34-7.45 (m, 3 H). LC/MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 459.4.

Los siguientes ejemplos se prepararon empleando los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores utilizando los materiales de partida apropiados:

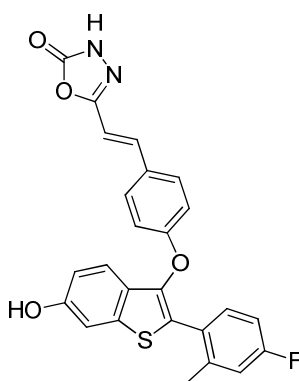
10

Tabla 3

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
47		( <i>E</i> )-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-(4-(2-(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[ <i>b</i> ]-tiofen-6-ol	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 0.91-0.98 (m, 3 H), 1.69-1.81 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.78 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2 H), 6.72-6.80 (m, 4 H), 6.83 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1 H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.5 Hz, 1 H), 7.14 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.6, 6.1 Hz, 1 H), 7.35-7.45 (m, 3 H)  LC/MS ( <i>m/z</i> , MH <sup>+</sup> ): 487.0

**Ejemplo 48**

(*E*)-5-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-hidroxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona

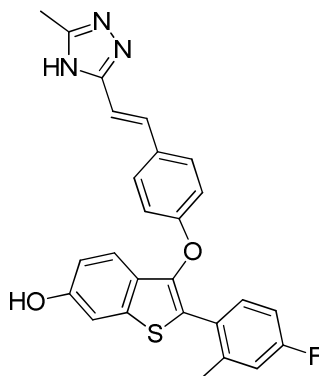


- 15 En un frasco con tapa de rosca de 30 mililitros, la (*E*)-5-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona (15 miligramos, 0.032 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro). El frasco se cargó con BBr<sub>3</sub> (1.0 M en hexanos, 0.095 mililitros, 0.095 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con 4 mililitros de metanol (MeOH), y se agitó durante 10 minutos; la mezcla se concentró sobre gel de sílice, y el material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición ácida, ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % en el 30 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar la (*E*)-5-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-hidroxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona (6 miligramos, 0.013 milimoles, 41 % de rendimiento), como un sólido blanco. LC/MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 459.0.

20

**Ejemplo 49**

(*E*)-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-(4-(2-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[*b*]-tiofen-6-ol



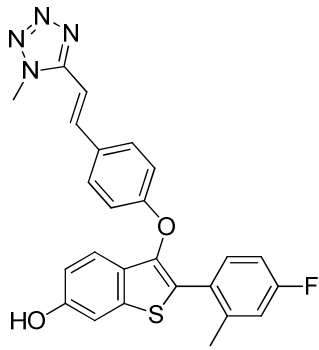
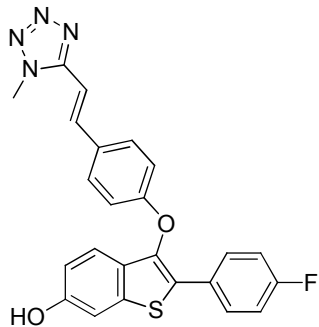
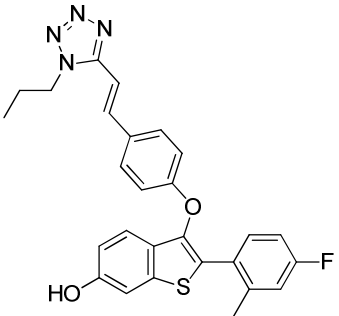
En un frasco con tapa de rosca de 30 mililitros, el (*E*)-3-(4-((2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol (15 miligramos, 0.032 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro). El frasco se cargó con BBr<sub>3</sub> (1.0 M en hexanos, 0.095 mililitros, 0.095 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con 4 mililitros de metanol (MeOH), y se agitó durante 10 minutos, la mezcla se concentró hasta un volumen del 50 % y se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición ácida, ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % en el 30 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el (*E*)-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-(4-(2-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[*b*]-tiofen-6-ol (7 miligramos, 0.015 milimoles, 48 % de rendimiento), como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 2.26 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 6.72-6.83 (m, 5 H), 6.88 (dd, *J* = 10.11, 2.53 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 2.02 Hz, 1 H), 7.16-7.26 (m, 2 H), 7.29-7.41 (m, 3 H). LC/MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 458.1.

Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los intermediarios de metil-éter correspondientes empleando el método B:

15

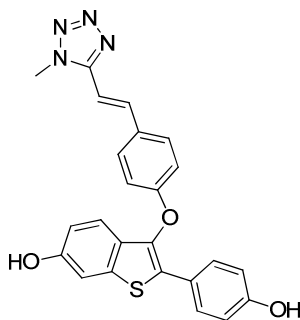
Tabla 4

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
50		( <i>E</i> )-4-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[ <i>b</i> ]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-6-(trifluoro-metil)-pirimidin-2(1H)-ona	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.81 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 2H), 7.34 - 7.45 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 2.02 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 4.29 Hz, 2H), 6.85 - 6.95 (m, <i>J</i> = 8.59 Hz, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 2.27, 8.84 Hz, 1H), 6.60 - 6.67 (m, 2H)  LC/MS ( <i>m/z</i> , MH <sup>+</sup> ): 523.4

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
51		<p>(<i>E</i>)-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-(4-(2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-6-ol</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 2.26 (s, 3 H) 4.24 (s, 3 H) 6.72 - 6.82 (m, 4 H) 6.85 - 6.99 (m, 2 H) 7.10 - 7.27 (m, 3 H) 7.32 - 7.41 (m, 2 H) 7.47 (d, J = 16.67 Hz, 1 H)</p> <p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 459.4</p>
52		<p>(<i>E</i>)-2-(4-fluoro-fenil)-3-(4-(2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-6-ol</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 4.24 (s, 3 H) 6.68 - 6.76 (m, 1 H) 6.82 - 6.90 (m, 2 H) 6.91 - 7.05 (m, 3 H) 7.06 - 7.20 (m, 2 H) 7.39 - 7.48 (m, 2 H) 7.52 (d, J = 16.67 Hz, 1 H) 7.57 - 7.68 (m, 2 H)</p> <p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 445.2</p>
53		<p>(<i>E</i>)-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-(4-(2-(1-propil-1H-tetrazol-5-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-6-ol</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.48 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 6.71-6.83 (m, 4H), 4.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.93 (sexteto, J = 7.2 Hz, 2H), 0.78-0.92 (m, 3H). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 487.1</p>

**Ejemplo 54**

(*E*)-2-(4-hidroxi-fenil)-3-(4-(2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[*b*]-tiofen-6-ol



5 En un frasco de 30 mililitros que contenía (*E*)-5-(4-((6-metoxi-2-(4-metoxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-estiril)-1-metil-1H-tetrazol (12 miligramos, 0.03 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro), se agregó BBr<sub>3</sub> (1 M en heptano, 0.077 mililitros, 0.08 milimoles), y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con 4 mililitros de metanol (MeOH), y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta un volumen del 50 % y el producto crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición ácida, ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % en el 1 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el (*E*)-2-(4-hidroxi-fenil)-3-(4-(2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[*b*]-tiofen-6-ol (4 miligramos, 9.04 micromoles, 35 % de rendimiento), como un sólido blanco.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.52 (d, *J* = 16.67 Hz, 1 H), 7.38-7.48 (m, 4 H), 7.09 (d, *J* = 2.02 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J* = 8.59 Hz, 1 H), 6.96 (d, *J* = 16.67 Hz, 1 H), 6.81-6.90 (m, 2 H), 6.61-6.73 (m, 3 H), 4.24 (s, 3 H). LC/MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 443.3.

Los siguientes ejemplos se prepararon empleando los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores utilizando los materiales de partida apropiados:

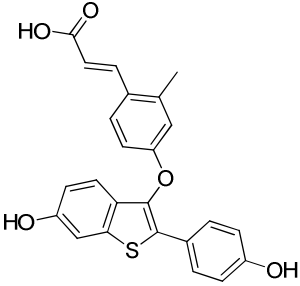
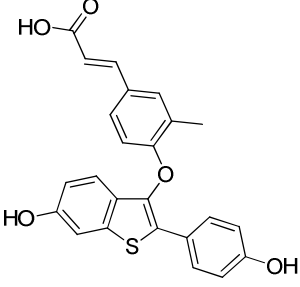
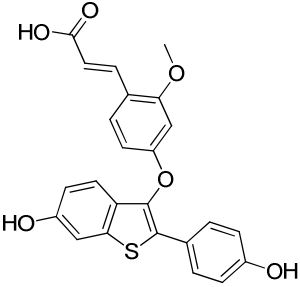
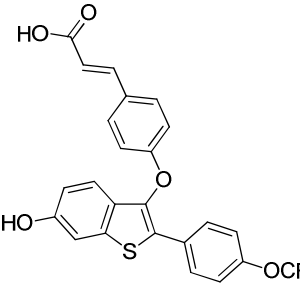
15

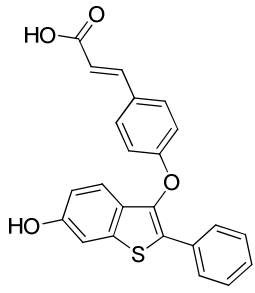
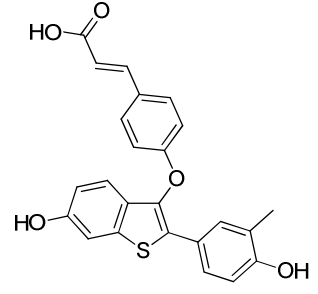
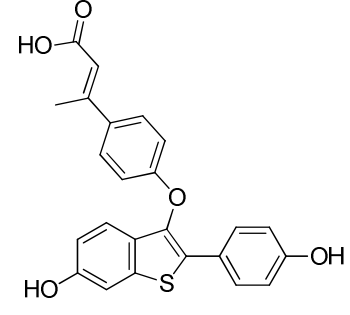
Tabla 5

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
55		<p>(<i>E</i>)-2-(4-hidroxi-fenil)-3-(4-(2-(2-metil-2 <i>H</i>-tetrazol-5-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-6-ol</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.64 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H), 7.51-7.59 (m, <i>J</i> = 8.59 Hz, 2 H), 7.37-7.47 (m, <i>J</i> = 8.59 Hz, 2 H), 7.10 (d, <i>J</i> = 2.02 Hz, 1 H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 1 H), 6.97 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 2 H), 6.61-6.76 (m, 3 H), 4.03 (s, 3 H). LC/MS (<i>m/z</i>, MH<sup>+</sup>): 443.3</p>

20 Los Ejemplos 56 a 62 se prepararon a partir de los intermediarios de metil- o etil-éster correspondientes por medio de hidrólisis de éster empleando el método general C: El metil- o etil-éster correspondiente se disolvió en etanol (0.05 – 0.1 M), se agregó una solución acuosa de LiOH 2M (de 5 a 10 equivalentes), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se acidificó con HCl 4N y el precipitado se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, para proporcionar el producto. Los siguientes ejemplos se prepararon empleando el método C a partir de los materiales de partida apropiados:

Tabla 6

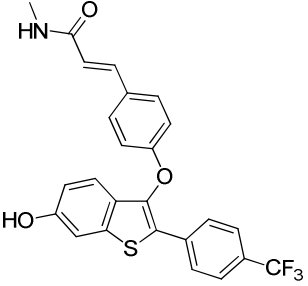
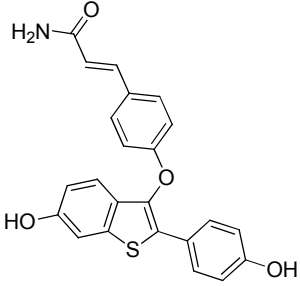
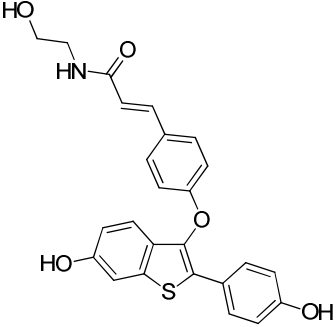
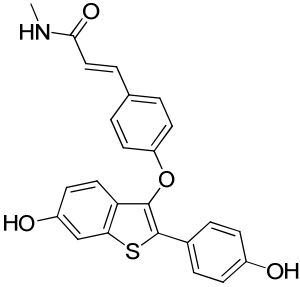
Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
56		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]tiofen-3-il)-oxi)-2-metil-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 2.34 (s, 3 H), 6.26 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H), 6.61-6.90 (m, 5 H), 7.08-7.32 (m, 2 H), 7.41-7.65 (m, 3 H), 7.90 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 417.0779</p>
57		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]tiofen-3-il)-oxi)-3-metil-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 2.38-2.63 (m, 3 H), 6.30 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H), 6.50 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 1 H), 6.73-6.77 (m, 2 H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 8.59, 2.02 Hz, 1 H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 1 H), 7.15-7.24 (m, 2 H), 7.42-7.53 (m, 3 H), 7.57 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 417.0782</p>
58		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]tiofen-3-il)-oxi)-2-metoxi-fenil)-acrílico</p>	<p>LCMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 435.1</p>
59		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzo-[b]tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 6.37 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1 H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 8.59, 2.02 Hz, 1 H), 6.91-7.00 (m, 2 H), 7.15-7.32 (m, 4 H), 7.44-7.59 (m, 3 H), 7.71-7.86 (m, 2 H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 473.0644</p>

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
60		( <i>E</i> )-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-fenil-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 6.28 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 8.59, 2.02 Hz, 1 H), 6.83-6.93 (m, 2 H), 7.09-7.30 (m, 5 H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 2 H), 7.54 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H), 7.59-7.68 (m, 2 H)  HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 389.0834
61		( <i>E</i> )-ácido 3-(4-((6-hidroxi-3-metil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 2.14 (s, 3 H), 6.35 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1 H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 1 H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 8.59, 2.53 Hz, 1 H), 6.89- 7.00 (m, 2 H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 1 H), 7.18 (d, <i>J</i> = 2.02 Hz, 1 H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.34, 2.27 Hz, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.52 Hz, 1 H), 7.49-7.55 (m, 2 H), 7.60 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H)  HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 419.0915
62		( <i>E</i> )-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-but-2-enoico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.42 (d, <i>J</i> = 9.09 Hz, 2H), 7.27 - 7.34 (m, <i>J</i> = 8.59 Hz, 2H), 7.00 - 7.13 (m, 2H), 6.75 - 6.82 (m, <i>J</i> = 9.09 Hz, 2H), 6.61 - 6.72 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 2.25 (d, <i>J</i> = 1.01 Hz, 3H)  LC/MS (m/z, M-H): 417.4

5 Los Ejemplos 63 a 71 se prepararon a partir del ácido correspondiente mediante la formación de la amida. Método general D: el ácido correspondiente se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.03 – 0.1 M), se agregó HATU (1.5 equivalentes), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregaron DIEA (5 equivalentes) y la amina correspondiente (3 equivalentes), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, para proporcionar el material crudo, el cual se purificó mediante RP-HPLC. Los siguientes ejemplos se prepararon empleando el método D:



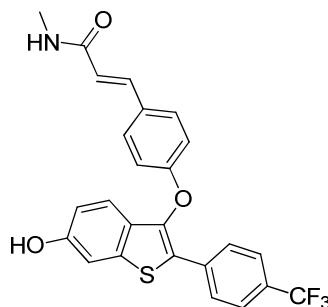
Tabla 7

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
63		(E)-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-N-metil-acrilamida	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm = 2.82 (s, 3 H), 6.43 (d, $J$ = 15.66 Hz, 1 H), 6.82 (dd, $J$ = 8.59, 2.02 Hz, 1 H), 6.89-7.02 (m, 2 H), 7.13-7.30 (m, 2 H), 7.37-7.52 (m, 3 H), 7.61 (d, $J$ = 8.08 Hz, 2 H), 7.85 (d, $J$ = 8.08 Hz, 2 H) HRMS (m/z, $\text{MH}^+$ ): 470.1018
64		(E)-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilamida	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm = 6.48 (d, $J$ = 15.66 Hz, 1 H), 6.73-6.76 (m, 1 H), 6.76-6.78 (m, 1 H), 6.80 (dd, $J$ = 8.84, 2.27 Hz, 1 H), 6.89-6.98 (m, 2 H), 7.16 (d, $J$ = 8.59 Hz, 1 H), 7.19 (d, $J$ = 2.02 Hz, 1 H), 7.42-7.55 (m, 5 H) HRMS (m/z, $\text{MH}^+$ ): 404.0944
65		(E)-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acrilamida	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm = 3.41 (t, $J$ = 5.56 Hz, 2 H), 3.65 (t, $J$ = 5.81 Hz, 2 H), 6.47 (d, $J$ = 15.66 Hz, 1 H), 6.71-6.77 (m, 2 H), 6.79 (dd, $J$ = 8.59, 2.02 Hz, 1 H), 6.88-6.96 (m, 2 H), 7.15 (d, $J$ = 9.09 Hz, 1 H), 7.18 (d, $J$ = 2.02 Hz, 1 H), 7.42-7.54 (m, 5 H) HRMS (m/z, $\text{MH}^+$ ): 448.1205
66		(E)-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-N-metil-acrilamida	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) $\delta$ ppm = 2.66-2.71 (m, 3 H), 6.43 (d, $J$ = 15.66 Hz, 1 H), 6.69-6.86 (m, 3 H), 6.90-7.00 (m, 2 H), 7.10 (d, $J$ = 8.59 Hz, 1 H), 7.26 (d, $J$ = 2.02 Hz, 1 H), 7.33 (d, $J$ = 15.66 Hz, 1 H), 7.42-7.55 (m, 4 H), 7.75-7.87 (m, 1 H) HRMS (m/z, $\text{MH}^+$ ): 418.1102

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
67		( <i>E</i> )-3-(4-((2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-benzo-[ <i>b</i> ]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)- <i>N</i> -metil-acrilamida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 2.82 (s, 3 H), 6.44 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H), 6.77-6.86 (m, 1 H), 6.90-6.97 (m, 2 H), 7.04-7.13 (m, 2 H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 1 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.02 Hz, 1 H), 7.39-7.52 (m, 3 H), 7.65-7.73 (m, 2 H)  HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 420.1044
68		( <i>E</i> )-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-benzo-[ <i>b</i> ]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)- <i>N</i> -metil-acrilamida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 2.13 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 6.43 (d, <i>J</i> = 15.66 Hz, 1 H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 1 H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 8.59, 2.02 Hz, 1 H), 6.88-6.96 (m, 2 H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 1 H), 7.18 (d, <i>J</i> = 2.02 Hz, 1 H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.34, 2.27 Hz, 1 H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.02 Hz, 1 H), 7.41-7.51 (m, 3 H)  HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 432.1249
69		( <i>E</i> )-3-(4-((2-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-6-hidroxi-benzo-[ <i>b</i> ]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)- <i>N</i> -metil-acrilamida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 2.82 (s, 3 H), 6.44 (d, <i>J</i> = 16.17 Hz, 1 H), 6.76-6.82 (m, 1 H), 6.87 (t, <i>J</i> = 8.84 Hz, 1 H), 6.90-6.96 (m, 2 H), 7.15 (d, <i>J</i> = 9.09 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.02 Hz, 1 H), 7.28 (ddd, <i>J</i> = 8.59, 2.02, 1.01 Hz, 1 H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 12.63, 2.02 Hz, 1 H), 7.42-7.52 (m, 3 H)  HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 436.0997

**Ejemplo 70**

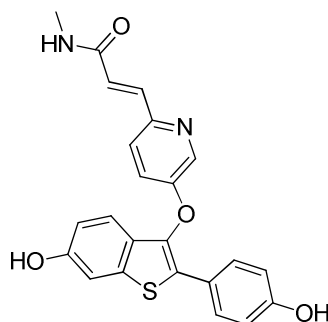
(E)-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-N-metil-acrilamida



5 A un frasco que contenía (*E*)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (15.9 miligramos, 0.035 milimoles), se le agregó *N,N*-dimetil-formamida (DMF) (1.0 mililitro), seguida por clorhidrato de metil-amina (7.1 miligramos, 0.105 milimoles), HATU (19.9 miligramos, 0.052 milimoles), y DIEA (0.030 mililitros, 0.174 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después de lo cual, la reacción se  
 10 apagó con agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición neutra, 1-propanol al 3 % en el 1 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar la (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-*N*-metil-acrilamida (13.8 miligramos, 0.029 milimoles, 84 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 2.82 (s, 3 H), 6.43 (d, *J* = 15.66 Hz, 1 H), 6.82 (dd, *J* = 8.59, 2.02 Hz, 1 H), 6.89-7.02 (m, 2 H), 7.13-7.30 (m, 2 H), 7.37-7.52 (m, 3 H), 7.61 (d, *J* = 8.08 Hz, 2 H), 7.85 (d, *J* = 8.08 Hz, 2 H). HRMS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 470.1018.

### Ejemplo 71

(*E*)-3-(5-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-piridin-2-il)-*N*-metil-acrilamida

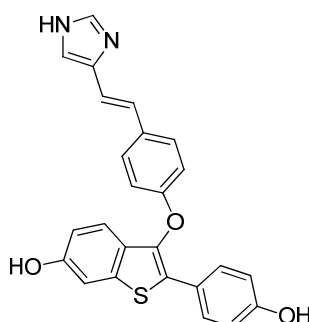


15 A una solución del (*E*)-ácido 3-(5-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-piridin-2-il)-acrílico (0.057 gramos, 0.14 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida (DMF) (1.406 mililitros), se le agregaron HATU (0.064 gramos, 0.17 milimoles), clorhidrato de metil-amina (10.45 miligramos, 0.16 milimoles), y NMM (0.077 mililitros, 0.70 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, después de cuyo tiempo, la  
 20 reacción se apagó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición ácida, 3 % de ácido trifluoro-acético (TFA) en el 10 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar la (*E*)-3-(5-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-piridin-2-il)-*N*-metil-acrilamida (30 miligramos, 0.05 milimoles, 37 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ ppm = 2.67-2.72 (m, 3 H), 6.77-6.90 (m, 4 H), 7.14-7.23 (m, 2 H), 7.30 (d, *J* = 2.02 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J* = 15.16 Hz, 1 H), 7.44-7.51 (m, 3 H), 8.42 (d, *J* = 3.03 Hz, 1 H). LC/MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>): 419.3.

Los Ejemplos 72 a 75 se prepararon a partir del bromuro correspondiente (Intermediario O) mediante la reacción de Heck. Método general E: el bromuro (intermediario O) se disolvió en *N,N*-dimetil-formamida (DMF) (0.02 – 0.1 M), trietil-amina (10 % de DMF), el alqueno terminal correspondiente (3 equivalentes), y se agregó Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1  
 30 equivalentes), y el sistema se purgó con nitrógeno. La mezcla se calentó a 150°C durante 1 a 3 horas bajo irradiación con microondas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con dicloro-metano (DCM) y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La capa orgánica se recolectó (separador de fases), se concentró al vacío, y se purificó mediante HPLC en fase inversa.

### Ejemplo 72

(*E*)-3-(4-(2-(1-*H*-imidazol-4-il)-vinil)-fenoxi)-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-6-ol

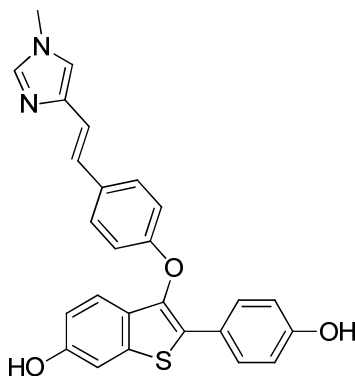


35

En un frasco para microondas que contenía 3-(4-bromo-fenoxi)-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-6-ol (20 miligramos, 0.05 mili-moles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros), se agregaron trietil-amina (0.202 mililitros, 1.45 milimoles), 4-vinil-1H-imidazol-1-carboxilato de terbutilo (28.2 miligramos, 0.15 milimoles), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.40 miligramos, 4.84 micromoles). El sistema se inundó con nitrógeno y se calentó a 150°C durante 1 hora bajo irradiación con microondas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con dicloro-metano (DCM) y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La capa orgánica se recolectó (separador de fases), se concentró al vacío, y se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición básica, NH<sub>4</sub>OH al 0.1 % en el 1 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el (E)-3-(4-(2-(1 H-imidazol-4-il)-vinil)-fenoxi)-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-6-ol (3 miligramos, 7.03 micromoles, 15 % de rendimiento), como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.57 (s, 1 H), 7.43 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.30 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 6.96-7.14 (m, 3 H), 6.74-6.96 (m, 4 H), 6.53-6.74 (m, 3 H). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 427.3.

### Ejemplo 73

(E)-2-(4-hidroxi-fenil)-3-(4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[b]-tiofen-6-ol



En un frasco para microondas, el 3-(4-bromo-fenoxi)-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-6-ol (50 miligramos, 0.121 milimoles) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros) y trietil-amina (0.506 mililitros, 3.63 milimoles). A la solución se le agregaron el 4-vinil-1-metil-imidazol (39.2 miligramos, 0.363 milimoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.49 miligramos, 0.012 milimoles). El sistema se inundó con nitrógeno y se calentó a 150°C durante 1 hora bajo radiación de microondas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con dicloro-metano (DCM) y NH<sub>4</sub>Cl saturado. La capa orgánica se recolectó (separador de fases), y se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición ácida, ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % en el 1 al 100 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el (E)-2-(4-hidroxi-fenil)-3-(4-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[b]-tiofen-6-ol (31 mili-gramos, 0.070 milimoles, 58.2 % de rendimiento), como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 3.82 (s, 3 H) 6.57 - 6.74 (m, 3 H) 6.75 - 6.93 (m, 3 H) 6.98 - 7.14 (m, 3 H) 7.32 - 7.54 (m, 5 H) 8.73 (s, 1 H). LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 441.3.

Los siguientes ejemplos se prepararon empleando el método E:

Tabla 8

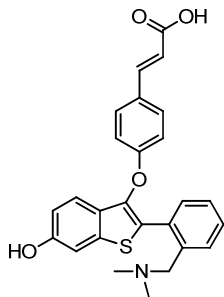
Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
74		(E)-2-(4-hidroxi-fenil)-3-(4-(2-(1-propil-1H-imidazol-4-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[b]-tiofen-6-ol	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm = 1.01 (t, J = 7.33 Hz, 3 H) 1.88 - 2.03 (m, 2 H) 4.20 (t, J = 7.33 Hz, 2 H) 6.71 - 6.85 (m, 3 H) 6.88 - 7.01 (m, 3 H) 7.11 - 7.28 (m, 3 H) 7.44 - 7.60 (m, 4 H) 7.68 (d, J = 1.01 Hz, 1 H) 8.94 (d, J = 1.52 Hz, 1 H). LC/MS (m/z, $\text{MH}^+$ ): 469.4
75		(E)-2-(4-hidroxi-fenil)-3-(4-(2-(1-propil-1H-imidazol-5-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[b]-tiofen-6-ol	LC/MS (m/z, $\text{MH}^+$ ): 469.4

Los siguientes ejemplos se prepararon empleando los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores 1 a 75 utilizando los materiales de partida apropiados:

5

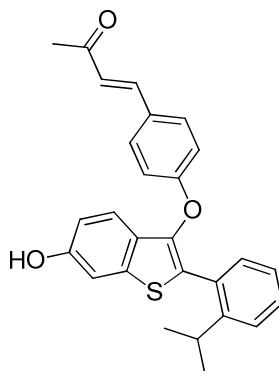
Tabla 9

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
76		(E)-3-(4-(2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-vinil)-fenoxi)-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-benzo-[b]tiofen-6-ol	LC/MS (m/z, $\text{MH}^+$ ): 485.0

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
77		( <i>E</i> )-ácido 3-(4-((2-(2-(dimetil-amino)-metil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[ <i>b</i> ]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 446.1411

**Ejemplo 78**

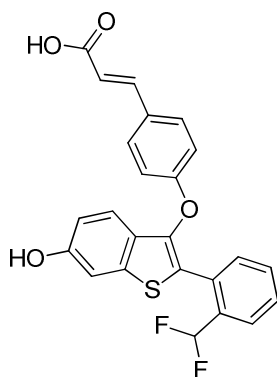
(*E*)-4-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-but-3-en-2-ona



- 5 A una solución de (*E*)-4-(4-((2-(2-isopropil-fenil)-6-metoxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-but-3-en-2-ona (71.3 miligramos, 0.161 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2.5 mililitros) a 0°C, se le agregó BBr<sub>3</sub> (1.0 M en heptano, 0.403 mililitros, 0.403 milimoles) por goteo. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, después de cuyo tiempo, la reacción se apagó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo con *i*-PrOH/DCM al 10 % (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición ácida, ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 % en el 45 al 70 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar la (*E*)-4-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-but-3-en-2-ona (11.1 miligramos, 0.026 milimoles, 16 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.55 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.37 – 7.19 (m, 5H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 6.63 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.23 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>):
- 15 429.1509.

**Ejemplo 79**

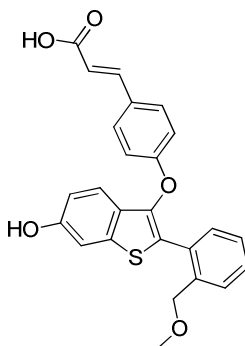
(*E*)-ácido 3-(4-((2-(2-(difluoro-metil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico



5 A una solución del (*E*)-3-(4-((2-(2-(difluoro-metil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (100 miligramos, 0.202 milimoles) en 1,4-dioxano (3.0 mililitros), se le agregó HCl 4.0 M acuoso (0.202 mililitros, 0.809 milimoles). La mezcla resultante se calentó a 50°C, y se agitó a esa temperatura durante 2 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se apagó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío, y el material crudo resultante se purificó mediante HPLC en fase inversa (condiciones básicas, NH<sub>4</sub>OH al 0.1 % en CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el (*E*)-ácido 3-(4-((2-(2-(difluoro-metil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato (16.7 miligramos, 0.037 milimoles, 19 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 4H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.00 (d, J = 55.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 16.0 Hz, 1H). HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 439.0776.

#### Ejemplo 80

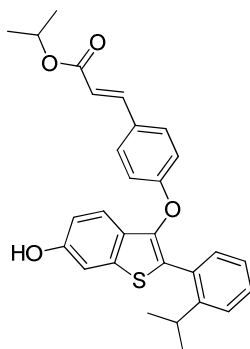
(*E*)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-(metoxi-metil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato



15 A una solución del (*E*)-ácido 3-(4-((6-metoxi-2-(2-(metoxi-metil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato (45.9 miligramos, 0.103 milimoles) en *N*-metil-2-pirrolidona (1.0 mililitro), se le agregaron tiofenol (0.016 mililitros, 0.154 milimoles), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14.21 miligramos, 0.103 milimoles). La mezcla resultante se sometió a irradiación con microondas a 200°C durante 90 minutos, después de cuyo tiempo, la reacción se diluyó con EtOAc, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición básica, NH<sub>4</sub>OH al 0.1 % en CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el (*E*)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-(metoxi-metil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato (3.0 miligramos, 0.00645 milimoles, 6 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.21 (m, 4H), 6.86 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.29 (s, 3H). HRMS (m/z, M+H<sub>2</sub>O): 450.1355.

#### Ejemplo 81

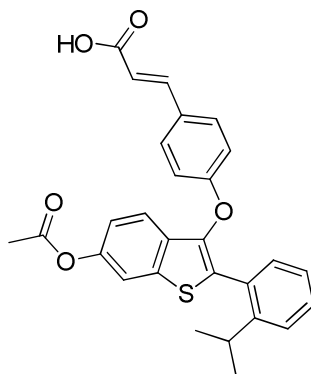
25 (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de isopropilo



5 A una solución de (*E*)-3-(4-((6-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de isopropilo (35 miligramos, 0.060 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2.0 mililitros) a 0°C, se le agregó fluoruro de tetra-n-butil-amonio (1.0 M en tetrahidrofurano (THF), 0.089 mililitros, 0.089 milimoles) por goteo, la reacción inmediatamente se convirtió hasta un color amarillo brillante. Se continuó la agitación a 0°C durante 45 minutos, después de lo cual, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante 15 minutos, y entonces se apagó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 veces), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 20 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de isopropilo (14.0 miligramos, 0.029 milimoles, 49 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 – 7.20 (m, 5H), 7.11 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 3H), 6.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.05 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.23 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H). HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 473.1774.

#### Ejemplo 82

15 (*E*)-ácido 3-(4-((6-acetoxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico

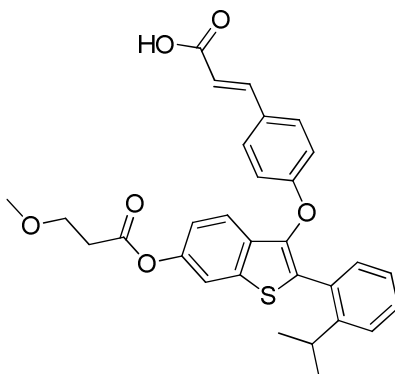


20 A una solución del (*E*)-3-(4-((6-acetoxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (65 miligramos, 0.123 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3.0 mililitros) a 0°C, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) por goteo durante 5 minutos; la reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, después de cuyo tiempo, se calentó hasta la temperatura ambiente durante 55 minutos adicionales; la mezcla entonces se diluyó con dicloro-metano (DCM), y se concentró al vacío, para remover tanto el dicloro-metano (DCM) como el ácido trifluoro-acético (TFA). El material crudo entonces además se destiló azeotrópicamente con dicloro-metano (DCM) (3 veces) para asegurarse de que se removiera todo el ácido trifluoro-acético (TFA), y dio un sólido amarillo pálido. El material crudo resultante se disolvió en metanol (MeOH) (3 mililitros), y se purificó mediante HPLC en fase inversa (condiciones ácidas, ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % en el 45 al 70 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el (*E*)-ácido 3-(4-((6-acetoxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (39.1 mili-gramos, 0.083 milimoles, 67 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.7, 6.4 Hz, 3H), 7.40 – 7.26 (m, 3H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.20 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 6H). HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 473.1399.

#### Ejemplo 83



(*E*)-ácido 3-(4-((2-(2-isopropil-fenil)-6-((3-metoxi-propanoil)-oxi)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico

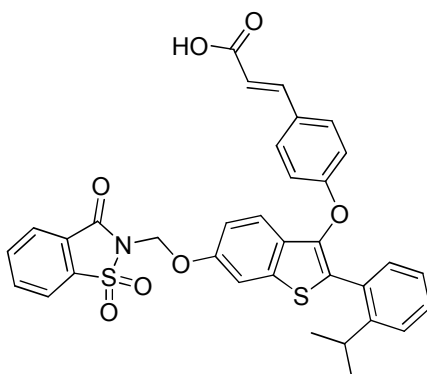


Paso 1: A una solución de (*E*)-3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (42 miligramos, 0.086 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó cloruro de 3-metoxi-propanoilo (15.87 miligramos, 0.129 milimoles), seguido por *N*-etil-*N*-isopropil-propan-2-amina (0.030 mililitros, 0.172 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de cuyo tiempo, se agregó una cantidad adicional de cloruro de 3-metoxi-propanoilo (15.87 miligramos, 0.129 milimoles), y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Al completarse la reacción se concentró al vacío y se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Paso 2: El producto crudo resultante se volvió a absorber en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros) y ácido trifluoroacético (TFA) (3 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual, la reacción se concentró al vacío, y el material crudo resultante se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición ácida, ácido fórmico al 0.1 % como modificador, del 55 al 80 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el (*E*)-ácido 3-(4-((2-(2-isopropil-fenil)-6-((3-metoxi-propanoil)-oxi)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico impuro (15 miligramos, 0.029 mili-moles, 33 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*[6]) δ 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.51 – 7.33 (m, 6H), 7.21 (td, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.93 – 6.86 (m, 2H), 6.35 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.14 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H). HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 517.1689.

#### Ejemplo 84

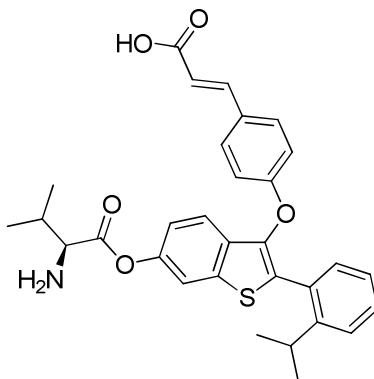
(*E*)-ácido 3-(4-((6-((1,1-dióxido-3-oxobenzotiazol-2(3H)-il)-metoxi)-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico



A una solución del (*E*)-3-(4-((6-((1,1-dióxido-3-oxobenzotiazol-2(3H)-il)-metoxi)-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de terbutilo (67.4 miligramos, 0.099 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (0.227 mililitros, 2.97 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual, la reacción se concentró al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante HPLC en fase inversa (condición ácida, ácido fórmico al 0.1 % como modificador, del 55 al 80 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O), para proporcionar el (*E*)-ácido 3-(4-((6-((1,1-dióxido-3-oxobenzotiazol-2(3H)-il)-metoxi)-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (41.4 miligramos, 0.066 milimoles, 66 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 12.33 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.47 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 4H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 6.35 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.14 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 6H). HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 626.1207.

## Ejemplo 85

(*S,E*)-ácido 3-(4-((6-((2-amino-3-metil-butanoil)-oxi)-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico



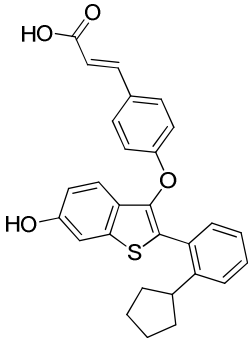
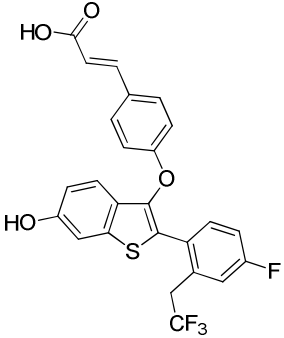
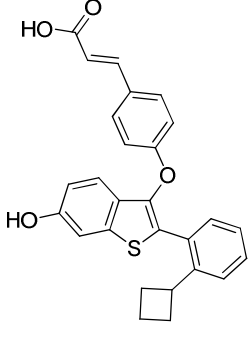
Una solución de (*S,E*)-2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-3-metil-butanoato de 3-(4-(3-(terbutoxi)-3-oxo-prop-1-en-1-il)-fenoxi)-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-6-ilo (106.8 miligramos, 0.156 mili-moles) en HCl (2.0 mililitros, 4N en 1,4-dioxano) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de cuyo tiempo, la mezcla se concentró al vacío, para remover HCl el y el 1,4-dioxano. El material crudo resultante entonces se trituró con heptano (2 veces), para obtener el clorhidrato de (*S,E*)-ácido 3-(4-((6-((2-amino-3-metil-butanoil)-oxi)-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (54.1 miligramos, 0.094 milimoles, 85 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.81 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.42 – 7.62 (m, 4H), 7.25 – 7.42 (m, 3H), 7.09 – 7.26 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 6.32 (d, J = 15.66 Hz, 1 H), 4.29 (d, J = 5.05 Hz, 1H), 3.18 (s, 1 H), 2.44 -2.60 (m, 1 H), 1.12 -1.35 (m, 12H) HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 530.1988.

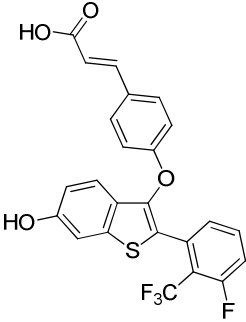
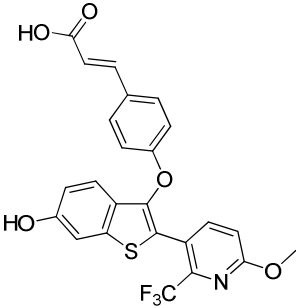
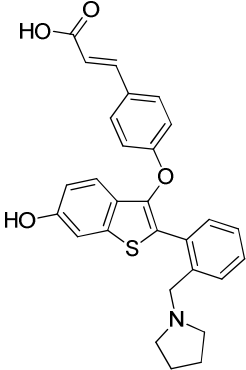
Los siguientes ejemplos se prepararon empleando los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores 1 a 85 utilizando los materiales de partida apropiados:

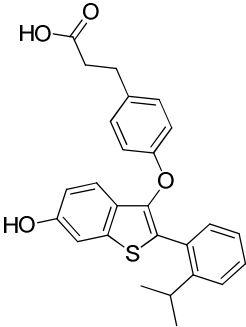
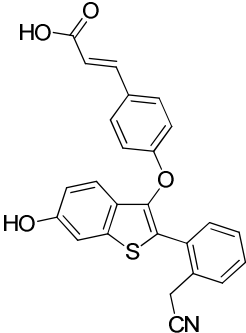
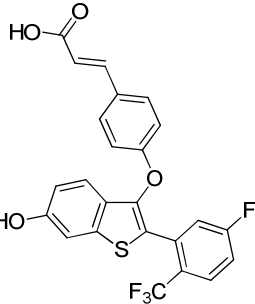
15

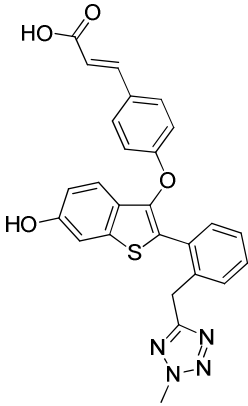
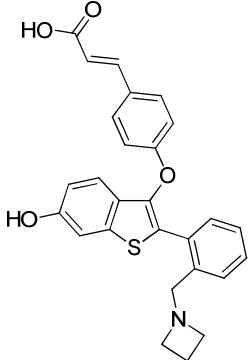
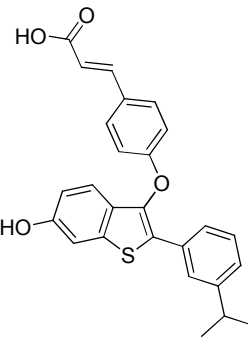
Tabla 10

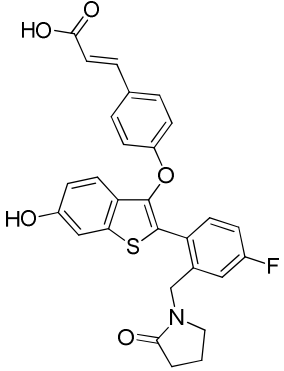
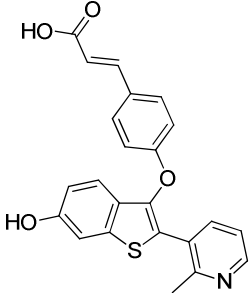
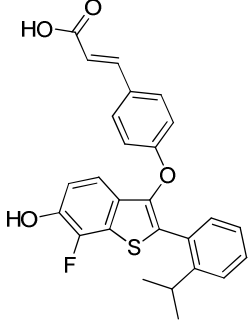
Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
86		( <i>E</i> )-ácido 3-(4-((2-( <i>sec</i> -butil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[ <i>b</i> ]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 – 7.20 (m, 5H), 7.12 (ddd, J = 8.4, 6.1, 2.4 Hz, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 3H), 6.31 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.02 – 2.90 (m, 1H), 1.64 – 1.48 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H)  HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 445.1445

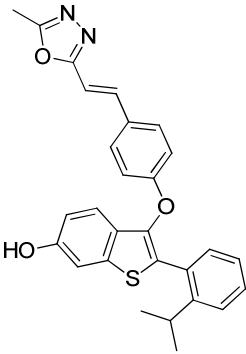
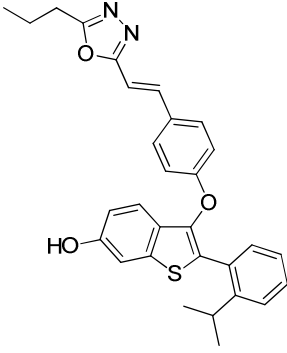
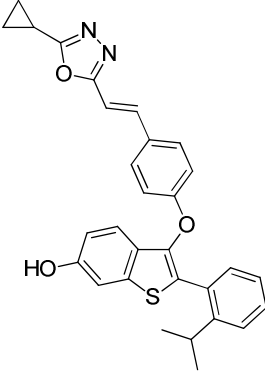
Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
87		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(2-ciclopentil-fenil)-6-hidroxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.55 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.36 – 7.19 (m, 5H), 7.08 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 6.30 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 1.92 (br s, 2H), 1.77 (br s, 2H), 1.53 (br s, 4H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 457.1644</p>
88		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 3.67 (q, J = 10.61 Hz, 2 H), 6.31 (d, J = 15.66 Hz, 1 H), 6.75 - 6.85 (m, 2 H), 6.88 (dd, J = 8.59, 2.02 Hz, 1 H), 7.00 - 7.13 (m, 1 H), 7.20 (dd, J = 9.60, 2.02 Hz, 1 H), 7.23 - 7.33 (m, 2 H), 7.33 - 7.48 (m, 3 H), 7.56 (d, J = 15.66 Hz, 1 H)</p> <p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 489.4</p>
89		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(2-ciclobutil-fenil)-6-hidroxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.2, 6.0 Hz, 3H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 3H), 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 – 6.78 (m, 3H), 6.29 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.86 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.96 – 1.82 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 1H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 443.1288</p>

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
90		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(3-fluoro-2-(trifluoro-metil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 5.4, 3.2 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 15.9 Hz, 1H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 475.0602</p>
91		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(6-metoxi-2-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 3.86 (s, 3 H), 6.24 (d, J = 16.17 Hz, 1 H), 6.70 - 6.80 (m, 3 H), 6.85 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 7.11 - 7.18 (m, 2 H), 7.30 - 7.42 (m, 3 H), 7.66 (d, J = 8.59 Hz, 1 H)</p> <p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 488.3</p>
92		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-(pirrolidin-1-il-metil)-fenil)-benzo-[<i>b</i>]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.58 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.32 (m, 6H), 7.29 (dd, J = 15.1, 2.2 Hz, 2H), 6.90 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.33 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.06 – 2.92 (m, 4H), 1.96 – 1.82 (m, 4H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 472.1562</p>

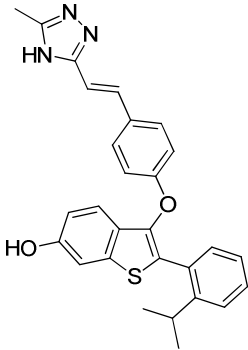
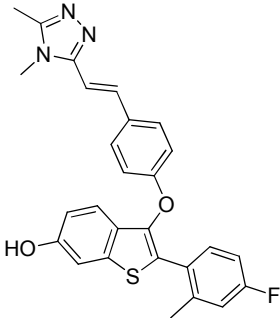
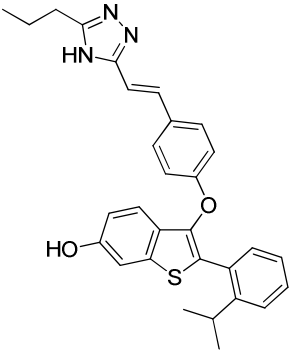
Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
93		<p>ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-propanoico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.36 – 7.19 (m, 5H), 7.09 (td, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.22 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 433.1456</p>
94		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(2-ciano-metil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 3.97 (s, 2 H), 6.31 (d, J = 15.66 Hz, 1 H), 6.72 - 6.93 (m, 3 H), 7.25 - 7.55 (m, 9 H)</p> <p>LC/MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 428.4</p>
95		<p>(<i>E</i>)-ácido 3-(4-((2-(5-fluoro-2-(trifluoro-metil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.84 – 7.74 (m, 1H), 7.51 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 4H), 6.92 – 6.80 (m, 3H), 6.33 (d, J = 16.1 Hz, 1H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 475.0599</p>

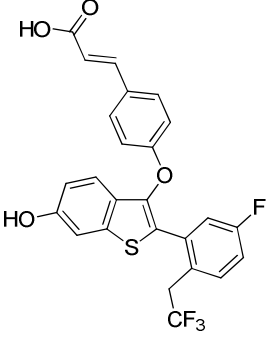
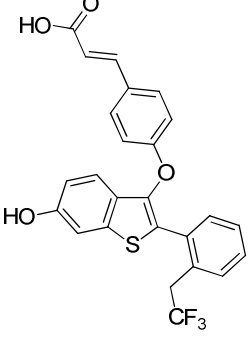
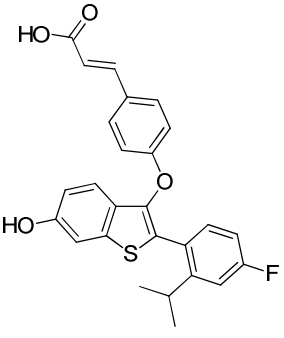
Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
96		<p>(E)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)-metil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 3H), 6.88 – 6.84 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.31 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.17 (d, J = 0.8 Hz, 3H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 485.1252</p>
97		<p>(E)-ácido 3-(4-((2-(azetidín-1-il-metil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 5H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.31 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.06 (br s, 4H), 2.40 (br d, J = 67.3 Hz, 2H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 458.1407</p>
98		<p>(E)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(3-isopropilfenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.58 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.83 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H)</p> <p>HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 431.1306</p>

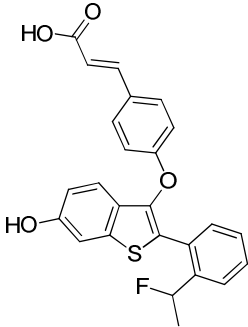
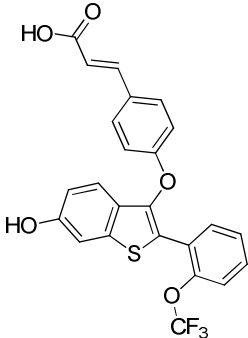
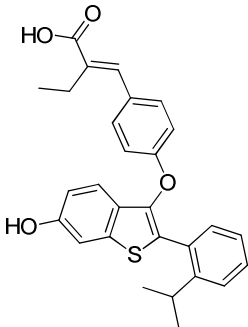
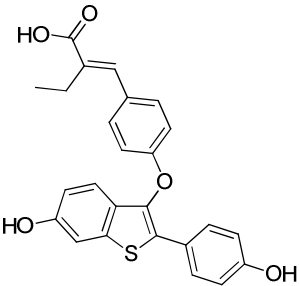
Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
99		(E)-ácido 3-(4-((2-(4-fluoro-2-((2-oxo-pirrolidin-1-il)-metil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilico	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{SO}$ ) $\delta$ ppm = 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 – 7.40 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 6.92 – 6.84 (m, 3H), 6.35 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.14 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.99 – 1.84 (m, 2H)  HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 504.1250
100		(E)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-metil-piridin-3-il)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilico	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm = 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.97 – 6.86 (m, 3H), 6.33 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H)  HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 404.0941
101		(E)-ácido 3-(4-((7-fluoro-6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilico	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm = 1.06 (d, J = 6.57 Hz, 6 H), 3.09 (quinteto, J = 6.82 Hz, 1 H), 6.20 (d, J = 16.17 Hz, 1 H), 6.69 - 6.77 (m, 2 H), 6.84 - 6.98 (m, 2 H), 6.98 - 7.06 (m, 1 H), 7.13 - 7.29 (m, 3 H), 7.29 - 7.38 (m, 2 H), 7.45 (d, J = 15.66 Hz, 1 H) LC/MS (m/z, M-H): 447.0

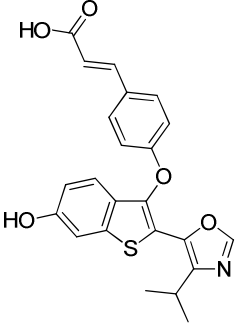
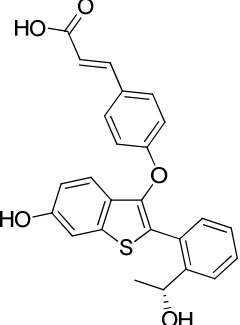
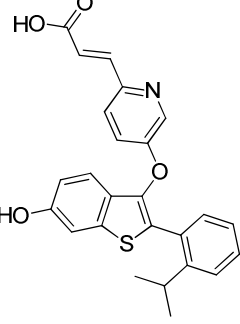
Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
102		(E)-2-(2-isopropil-fenil)-3-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[b]-tiofen-6-ol	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.34-7.45 (m, 3H), 7.10-7.27 (m, 5H), 6.96-7.06 (m, 1H), 6.82 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.71-6.79 (m, 3H), 3.14 (dt, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.07 (d, J = 7.1 Hz, 6H) LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 469.0
103		(E)-2-(2-isopropil-fenil)-3-(4-(2-(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[b]-tiofen-6-ol	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.33-7.49 (m, 3H), 7.11-7.29 (m, 5H), 6.98-7.07 (m, 1H), 6.83 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.71-6.79 (m, 3H), 3.14 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66-1.83 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H) LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 497.0
104		(E)-3-(4-(2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-vinil)-fenoxi)-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-6-ol	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.30-7.46 (m, 3H), 7.10-7.30 (m, 5H), 6.96-7.06 (m, 1H), 6.71-6.84 (m, 4H), 3.14 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.02-2.23 (m, 1H), 1.02-1.15 (m, 10H) LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 495.0

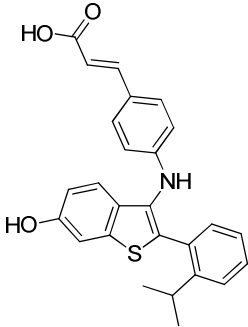
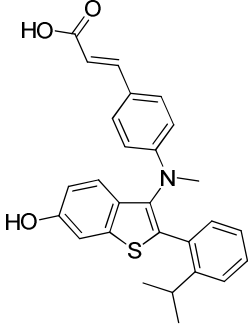
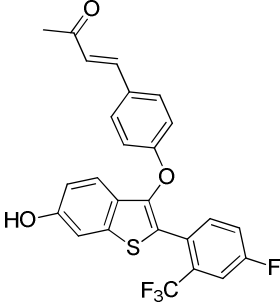
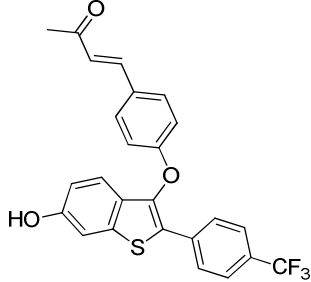


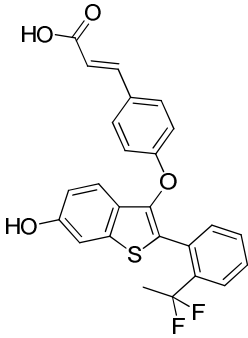
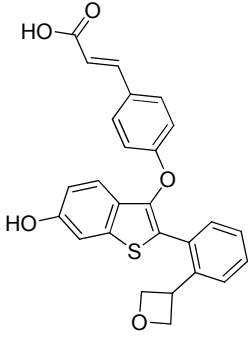
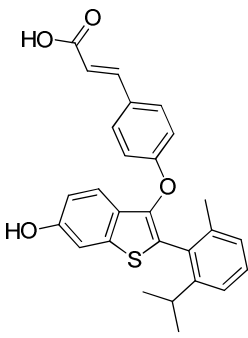
Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
105		(E)-2-(2-isopropil-fenil)-3-(4-(2-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[b]-tiofen-6-ol	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.43-7.55 (m, 3H), 7.21-7.40 (m, 5H), 7.08-7.17 (m, 1H), 6.84-6.96 (m, 4H), 3.26 (dt, J = 13.9, 6.7 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 6H) LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 468.1
106		(E)-3-(4-(2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-vinil)-fenoxi)-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-6-ol	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.34-7.46 (m, 3H), 7.07-7.26 (m, 3H), 6.70-6.94 (m, 6H), 3.54 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H) LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 472.0
107		(E)-2-(2-isopropil-fenil)-3-(4-(2-(5-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-vinil)-fenoxi)-benzo-[b]-tiofen-6-ol	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.31-7.45 (m, 3H), 7.12-7.30 (m, 5H), 6.98-7.06 (m, 1H), 6.69-6.87 (m, 4H), 3.11-3.17 (m, 1H), 2.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.63-1.80 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H) LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 496.0

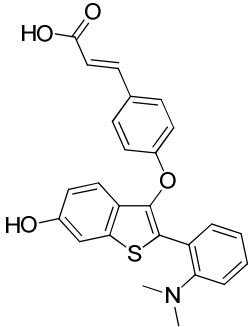
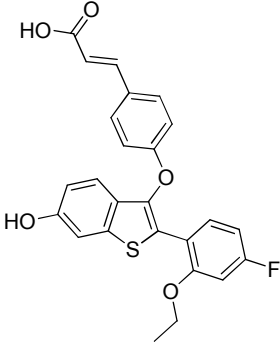
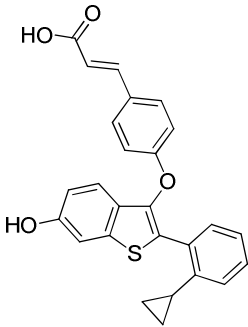
Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
108		(E)-ácido 3-(4-((2-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 3.66 (q, J = 11.12 Hz, 2 H) 6.31 (d, J = 15.66 Hz, 1 H) 6.84 (d, J = 8.59 Hz, 2 H) 6.89 (dd, J = 8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.04 - 7.22 (m, 2 H) 7.22 - 7.35 (m, 2 H) 7.38 - 7.49 (m, 3 H) 7.56 (d, J = 16.17 Hz, 1 H) LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 489.4
109		(E)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 3.50 - 3.76 (m, 2 H) 6.31 (d, J = 16.17 Hz, 1 H) 6.71 - 6.85 (m, 2 H) 6.88 (dd, J = 8.84, 2.27 Hz, 1 H) 7.19 - 7.37 (m, 4 H) 7.38 - 7.48 (m, 4 H) 7.52 (d, J = 15.66 Hz, 1 H) LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 471.3
110		(E)-ácido 3-(4-((2-(4-fluoro-2-isopropil-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 10.6, 2.7 Hz, 1H), 6.92 - 6.81 (m, 4H), 6.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.22 (pd, J = 6.8, 1.9 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H) HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 449.1207

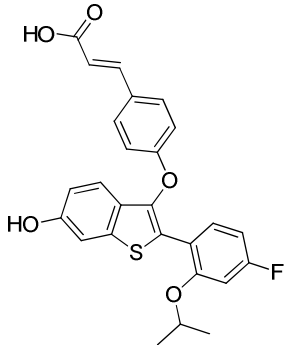
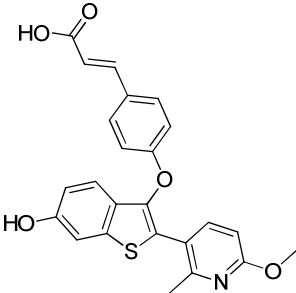
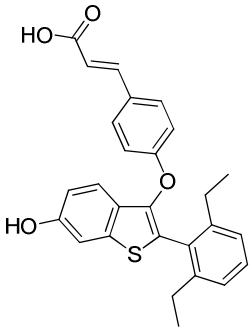
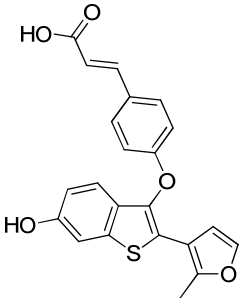
Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
111		(E)-ácido 3-(4-((2-(2-(1-fluoro-etil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.56 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.36 – 7.23 (m, 4H), 6.87 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.88 (dq, J = 46.9, 6.3 Hz, 1H), 1.54 (dd, J = 23.6, 6.4 Hz, 3H) HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 435.1024
112		(E)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.66 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 – 7.30 (m, 3H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 6.93 – 6.81 (m, 3H), 6.33 (d, J = 15.9 Hz, 1H) LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 473.4
113		(E)-ácido 2-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-benciliden)-butanoico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 1.10 (t, J = 7.58 Hz, 3 H), 1.16 (d, J = 6.57 Hz, 6 H), 2.47 (q, J = 7.07 Hz, 2 H), 3.19 - 3.26 (m, 1 H), 6.80 - 6.89 (m, 3 H), 7.08 - 7.16 (m, 1 H), 7.20 - 7.36 (m, 7 H), 7.45 (s, 1 H) LC/MS (m/z, M-H): 457.0
114		(E)-ácido 2-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-benciliden)-butanoico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 1.15 (t, J = 7.33 Hz, 3 H), 2.53 (q, J = 7.24 Hz, 2 H), 6.71 - 6.85 (m, 3 H), 6.92 - 7.01 (m, 2 H), 7.12 - 7.24 (m, 2 H), 7.36 (m, J = 9.09 Hz, 2 H), 7.48 - 7.64 (m, 3 H) LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 433.0

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
115		(E)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-isopropiloxazol-5-il)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6H) HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 422.1038
116		(R,E)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-(1-hidroxi-etil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.63 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 3H), 6.90 – 6.82 (m, 3H), 6.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.16 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
117		(E)-ácido 3-(5-((6-hidroxi-2-(2-isopropilfenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-piridin-2-il)-acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 1.19 (d, J = 7.07 Hz, 6 H), 3.17 - 3.26 (m, 1 H), 6.69 (d, J = 15.66 Hz, 1 H), 6.90 - 6.96 (m, 1 H), 7.10 - 7.18 (m, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 3 H), 7.31 - 7.40 (m, 3 H), 7.52 - 7.61 (m, 2 H), 8.23 (d, J = 3.03 Hz, 1 H) LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 432.4

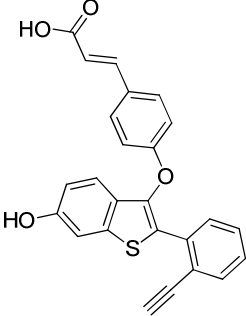
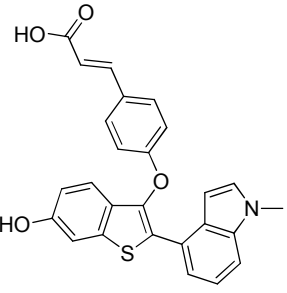
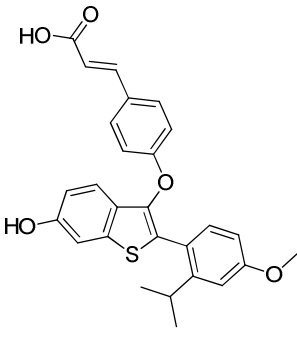
Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
118		(E)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-amino)-fenil)-acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.50 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 6H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.64 – 6.55 (m, 2H), 6.18 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.19 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 6H) HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 430.1449
119		(E)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)(metil)-amino)-fenil)-acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm = 7.68 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 4H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.1, 5.7 Hz, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.20 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 6H) HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 444.1601
120		(E)-4-(4-((2-(4-fluoro-2-(trifluoro-metil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-but-3-en-2-ona	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.59 – 7.48 (m, 5H), 7.33 (td, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 6.65 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 2H) HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 473.0822
121		(E)-4-(4-((6-hidroxi-2-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-but-3-en-2-ona	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.68 – 7.54 (m, 5H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H) HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 455.0914

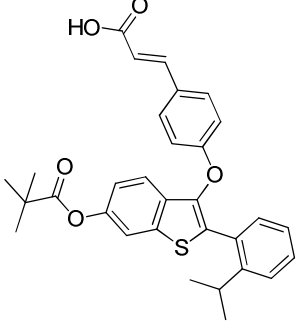
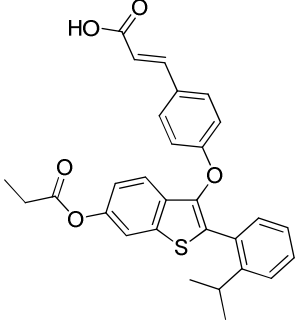
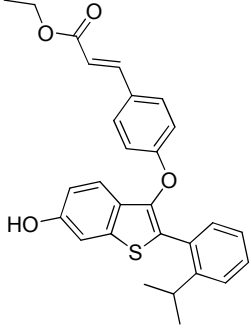
Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
122		(E)-ácido 3-(4-((2-(2-(1,1-difluoro-etil)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) $\delta$ ppm = 9.94 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 – 7.42 (m, 4H), 7.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.94 (t, J = 18.9 Hz, 3H) HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 453.0919
123		(E)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-(oxetan-3-il)-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm = 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 3H), 7.35 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 3H), 6.88 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.30 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 2H), 4.72 – 4.66 (m, 2H), 4.66 – 4.58 (m, 1H) HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 445.1088
124		(E)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-(isopropil-6-metil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) $\delta$ ppm = 9.88 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 – 6.80 (m, 3H), 6.35 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.95 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H) HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 445.1492

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
125		(E)-ácido 3-(4-((2-(2-dimetil-amino)-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.73 – 7.45 (m, 6H), 7.41 – 7.26 (m, 3H), 6.94 – 6.86 (m, 3H), 6.33 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.10 (s, 6H) HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 432.1279
126		(E)-ácido 3-(4-((2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ ppm = 9.85 (s, 1H), 7.64 – 7.45 (m, 4H), 7.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.86 – 6.73 (m, 2H), 6.37 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H) LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 451.0
127		(E)-ácido 3-(4-((2-(2-ciclopropil-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.50 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 – 7.16 (m, 4H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 – 6.81 (m, 4H), 6.31 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.09 (tt, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 0.92 – 0.81 (m, 2H), 0.66 – 0.58 (m, 2H) HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 429.1147

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
128		(E)-ácido 3-(4-((2-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)-6-hidroxi-benzo[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.62 (td, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.64 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.1 Hz, 6H) HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 465.1131
129		(E)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-benzo[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 2.38 (s, 3 H), 3.80 - 3.85 (m, 3 H), 6.22 (d, J = 15.66 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 6.74 - 6.81 (m, 3 H), 7.15 (d, J = 2.02 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 9.09 Hz, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 16.17 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 434.4
130		(E)-ácido 3-(4-((2-(2,6-dietil-fenil)-6-hidroxi-benzo[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ ppm = 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.90 – 6.80 (m, 3H), 6.35 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.57 – 2.39 (m, 4H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 6H) HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 445.1448
131		(E)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(2-metil-furan-3-il)-benzo[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.58 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H) HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 393.0780



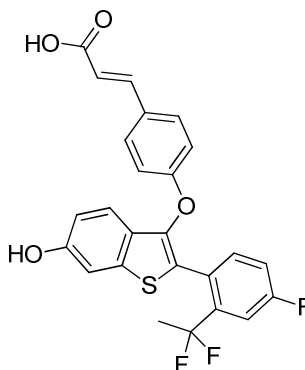
Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
132		(E)-ácido 3-(4-((2-(2- etnil-fenil)-6-hidroxi- benzo-[b]-tiofen-3-il)- oxi)-fenil)-acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 3.50 (s, 1 H), 6.36 (d, J = 16.17 Hz, 1 H), 6.70 - 6.88 (m, 1 H), 6.96 (d, J = 9.09 Hz, 2 H), 7.09 - 7.27 (m, 2 H), 7.27 - 7.40 (m, 2 H), 7.53 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.59 (d, J = 16.17 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 7.07 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H) LC/MS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 413.4
133		(E)-ácido 3-(4-((6- hidroxi-2-(1-metil-1H- indol-4-il)-benzo-[b]- tiofen-3-il)-oxi)-fenil)- acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.45 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 6H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 3H), 6.20 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H) HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 442.1070
134		(E)-ácido 3-(4-((6- hidroxi-2-(2-isopropil-4- metoxi-fenil)-benzo-[b]- tiofen-3-il)-oxi)-fenil)- acrílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm = 7.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 4H), 6.70 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.19 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H) HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 461.1412

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
135		<p>(E)-ácido 3-(4-((2-(2-isopropil-fenil)-6-(pivaloiloxi)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 3H), 7.40 – 7.26 (m, 3H), 7.15 (td, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.20 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H) HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 515.1861</p>
136		<p>(E)-ácido 3-(4-((2-(2-isopropil-fenil)-6-(propioniloxi)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilico</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm = 7.66 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.19 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.64 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 6H) HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 487.1568</p>
137		<p>(E)-3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de etilo</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 7.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 – 7.21 (m, 5H), 7.11 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.90 – 6.81 (m, 3H), 6.35 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.23 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 6H) HRMS (m/z, MH<sup>+</sup>): 459.1614</p>

Ej.	Estructura	Nombre	Datos Físicos
138		(E)-3-(4-((6-hidroxi-2-(2-isopropil-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de 2-morfolin-etilo	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ ppm = 7.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 – 7.21 (m, 5H), 7.11 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 3H), 6.38 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.73 – 3.67 (m, 4H), 3.23 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 4H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H) HRMS (m/z, MH <sup>+</sup> ): 544.2149

**Ejemplo 139**

(E)-ácido 3-(4-((2-(2-(1,1-difluoro-etil)-4-fluoro-fenil)-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico



5 Paso 1: 1,1-dióxido de 2-bromo-3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 26).

A una solución de 1,1-dióxido de 2,3-dibromo-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (2.50 gramos, 7.06 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregaron 4-bromo-fenol (1.344 gramos, 7.77 milimoles), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.90 gramos, 21.19 milimoles). La mezcla de reacción se hizo verde después de aproximadamente 1 minuto de agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se apagó con agua, y se diluyó con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró, para proporcionar el 1,1-dióxido de 2-bromo-3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (3.10 gramos, 6.95 milimoles, 98 % de rendimiento), como un sólido blanco, el cual se utilizó sin mayor purificación.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm = 3.83 (s, 3 H), 6.92-7.03 (m, 3 H), 7.25-7.35 (m, 2 H), 7.39-7.50 (m, 2 H).

15 Paso 2: 1,1-dióxido de 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 27).

A una solución de 1,1-dióxido de 2-bromo-3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (3.10 gramos, 6.95 milimoles) en metanol (MeOH) (10 mililitros), y sulfóxido de dimetilo (DMSO) (30 mililitros), se le agregó NaBH<sub>4</sub> (0.789 gramos, 20.85 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se apagó con agua, y se diluyó con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró, para proporcionar el 1,1-dióxido de 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (2.47 gramos, 6.73 milimoles, 97 % de rendimiento), como un sólido grisáceo, el cual se utilizó sin mayor

purificación.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 3.85 (s, 3 H), 5.38 (s, 1 H), 7.02-7.08 (m, 3 H), 7.22 (d,  $J$  = 2.53 Hz, 1 H), 7.47-7.60 (m, 3 H).

Paso 3: 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (Compuesto 28).

5 A una solución de 1,1-dióxido de 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (2.47 gramos, 6.73 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (90 mililitros), se le agregó DIBAL-H (1.0 M en dicloro-metano (DCM), 33.6 mililitros, 33.6 milimoles) en una porción. La mezcla se calentó a 75°C durante 2 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se apagó con EtOAc (32.9 mililitros, 336 milimoles). La solución resultante se agitó durante 10 minutos antes de agregar cuidadosamente 75 mililitros de agua y tartrato de sodio y potasio (33.100 gramos, 117 milimoles). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos y se diluyó con 75 mililitros de EtOAc.  
10 La capa orgánica se recolectó, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se concentró al vacío, para proporcionar el 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (1.9 gramos, 5.67 mili-moles, 84 % de rendimiento), como un sólido blanco, el cual se utilizó sin mayor purificación.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 3.81 (s, 3 H), 6.46 (s, 1 H), 6.90 (d,  $J$  = 9.09 Hz, 3 H), 7.16-7.22 (m, 1 H), 7.31-7.40 (m, 2 H), 7.46 (d,  $J$  = 9.09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z,  $\text{MH}^+$ ): 336.8.

Paso 4: (*E*)-3-(4-((6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 29).

15 En un frasco para microondas, se suspendieron 3-(4-bromo-fenoxi)-6-metoxi-benzo-[b]-tiofeno (500 miligramos, 1.49 milimoles), acrilato de metilo (770 miligramos, 8.95 milimoles), y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (157 miligramos, 0.22 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida (DMF) (12 mililitros) y trietil-amina (1.039 mililitros, 7.46 milimoles). La reacción se calentó durante 60 minutos a 120°C bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (DCM) y agua. La capa orgánica se recolectó (separador de fases), y se concentró para obtener el producto crudo.  
20 El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , del 1 al 20 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (311 miligramos, 0.91 milimoles, 61 % de rendimiento), como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm = 1.46 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 6.28 (d,  $J$  = 16.17 Hz, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.90 (dd,  $J$  = 8.59, 2.02 Hz, 1 H), 7.00 (d,  $J$  = 8.59 Hz, 2 H), 7.21 (d,  $J$  = 2.02 Hz, 1 H), 7.37-7.48 (m, 3 H), 7.59 (d,  $J$  = 16.17 Hz, 1 H). LC/MS (m/z,  $\text{MH}^+$ ): 341.1.

25 Paso 5: (*E*)-3-(4-((2-bromo-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 134).

A una solución del (*E*)-3-(4-((6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (2.1 gramos, 6.17 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) 201 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó *N*-bromo-succinimida (1.208 gramos, 6.79 milimoles). La solución resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se apagó mediante la adición de una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , del 0 al 40 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((2-bromo-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (2.4 gramos, 5.72 milimoles, 93 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.65 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (dd,  $J$  = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). LC/MS (m/z,  $\text{MH}^+$ ): 420.9.  
30

Paso 6: (*E*)-3-(4-((2-bromo-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo y (*E*)-ácido 3-(4-((2-bromo-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (Compuestos 135 y 136).

A una solución de (*E*)-3-(4-((2-bromo-6-metoxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (2.4 gramos, 5.72 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), a temperatura ambiente, se le agregó  $\text{BBr}_3$  (1.0 M en heptano, 17.17 mililitros, 17.17 milimoles) por goteo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de cuyo tiempo, se agregó lentamente a la reacción un regulador acuoso (pH de 7.4, hecho a partir de ácido cítrico y fosfato de sodio dibásico, 10 mililitros), enfriado a 0°C. La mezcla resultante entonces se diluyó con dicloro-metano (DCM) (30 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las fases entonces se separaron, y la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , del 0 al 100 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((2-bromo-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (1.6 gramos, 3.95 milimoles, 69 % de rendimiento), como un sólido amarillo pálido, y el (*E*)-ácido 3-(4-((2-bromo-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (370 miligramos, 0.946 milimoles, 17 % de rendimiento), como un sólido amarillo.  
40

(*E*)-3-(4-((2-bromo-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3.76 (s, 3 H), 6.43 (d,  $J$  = 16.17 Hz, 1 H), 6.82 (dd,  $J$  = 8.84, 2.27 Hz, 1 H), 6.90 - 6.97 (m, 2 H), 7.17 (d,  $J$  = 2.02 Hz, 1 H), 7.22 (d,  $J$  = 8.59 Hz, 1 H), 7.53 - 7.62 (m, 2 H), 7.65 (d,  $J$  = 15.66 Hz, 1 H). LC/MS (m/z,  $\text{MH}^+$ ): 406.8.  
45

(*E*)-ácido 3-(4-((2-bromo-6-hidroxi-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 6.38 (d,  $J$  = 16.17 Hz, 1 H), 6.82 (dd,  $J$  = 8.59, 2.02 Hz, 1 H), 6.89 - 6.97 (m, 2 H), 7.17 (d,  $J$  = 2.02 Hz, 1 H), 7.23 (d,  $J$  = 8.59 Hz, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H), 7.63 (d,  $J$  = 15.66 Hz, 1 H). LC/MS (m/z,  $\text{MH}^+$ ): 392.8.

55 Paso 7: 1-bromo-2-(1,1-difluoro-etil)-4-fluoro-benceno (Compuesto 149).

A una solución de DesoxoFluor<sup>®</sup> (8.49 mililitros, 46.1 milimoles), y metanol (MeOH) (2 gotas), se le agregó 1-(2-

bromo-5-fluoro-fenil)-etanona (5.0 gramos, 23.04 milimoles). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 18 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se apagó mediante la adición lenta de 50 mililitros de agua helada, y se diluyó con dietil-éter. La capa orgánica se recolectó y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 veces), ácido cítrico, y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron al vacío mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 20 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el 1-bromo-2-(1,1-difluoro-etil)-4-fluoro-benceno (3.83 gramos, 16.02 milimoles, 69.6 % de rendimiento), como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.98 -2.11 (m, 3H), 7.15 (td, J = 8.21, 3.28 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.60, 3.03 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.59, 5.05 Hz, 1H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm -115.63 (s, 1 F), -88.94 (s, 2 F).

Paso 8: 2-(2-(1,1-difluoro-etil)-4-fluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Compuesto 150).

10 A una solución de 1-bromo-2-(1,1-difluoro-etil)-4-fluoro-benceno (3.83 gramos, 16.02 milimoles) en 1,4-dioxano (15 mili-litros), se le agregaron bis-(pinacolato)-diboro (5.29 gramos, 20.83 milimoles), acetato de potasio (3.15 gramos, 32.0 milimoles), y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1.125 gramos, 1.602 milimoles). La mezcla resultante se calentó a 80°C, y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas, después de cuyo tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró sobre gel de sílice. El material crudo entonces se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 15 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el 2-(2-(1,1-difluoro-etil)-4-fluoro-fenil)-4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolano (2.90 gramos, 10.14 milimoles, rendimiento del 63 %), como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.37 (s, 12 H), 2.01 (t, J = 18.44 Hz, 3 H), 7.18 (td, J = 8.34, 2.53 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J = 10.11, 2.53 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J = 8.08, 6.57 Hz, 1 H).

20 Paso 9: (*E*)-3-(4-((2-(2-(1,1-difluoro-etil)-4-fluoro-fenil)-6-hidroxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (Compuesto 151).

25 A una solución de (*E*)-3-(4-((2-bromo-6-hidroxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (1.6 gramos, 3.95 milimoles) en tolueno (20 mililitros) y agua (2 mililitros), se le agregaron 2-(2-(1,1-difluoro-etil)-4-fluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.259 gramos, 7.90 milimoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.73 gramos, 19.74 milimoles), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.456 gramos, 0.395 milimoles). La mezcla resultante se calentó hasta 90°C durante 18 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró para remover los sólidos. El filtrado se acidificó con HCl (1N acuoso), y se extrajo con dicloro-metano (DCM); las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, del 0 al 60 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el (*E*)-3-(4-((2-(2-(1,1-difluoro-etil)-4-fluoro-fenil)-6-hidroxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (1.4 gramos, 2.89 milimoles, 73.2 % de rendimiento), como un sólido color naranja pálido. El producto se disolvió en dicloro-metano (DCM), y se trató con un eliminador de Pd durante 2 horas a temperatura ambiente; entonces se filtró y el filtrado se recolectó y se concentró al vacío, para proporcionar el producto final. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.89 (t, J = 18.69 Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.37 (d, J = 16.17 Hz, 1H), 6.80 - 6.89 (m, 3H), 7.11 (td, J = 8.21, 2.78 Hz, 1H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 7.59 (d, J = 16.17 Hz, 1H).

35 Paso 10: (*E*)-ácido 3-(4-((2-(2-(1,1-difluoro-etil)-4-fluoro-fenil)-6-hidroxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (Ejemplo 140).

40 A una solución de (*E*)-3-(4-((2-(2-(1,1-difluoro-etil)-4-fluoro-fenil)-6-hidroxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrilato de metilo (1.4 gramos, 2.89) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros) y agua (3 mililitros), se le agregó el 56 % de monohidrato de LiOH (371 miligramos, 8.67 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de cuyo tiempo, la reacción se concentró al vacío, para remover el tetrahidrofurano (THF), y la solución resultante se diluyó con agua, y se acidificó mediante la adición de HCl (1N acuoso), provocando la formación de un precipitado. El precipitado resultante se filtró, para dar el (*E*)-ácido 3-(4-((2-(2-(1,1-difluoro-etil)-4-fluoro-fenil)-6-hidroxi-benzo-[*b*]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico como un sólido blanco, el cual no se purificó adicionalmente (980 miligramos, 2.021 milimoles, 69.9 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm = 1.80 (t, J = 18.44 Hz, 3 H), 6.23 (d, J = 16.17 Hz, 1 H), 6.71 - 6.81 (m, 3 H), 7.03 (td, J = 8.21, 2.78 Hz, 1 H), 7.08 - 7.14 (m, 2 H), 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.47 (d, J = 16.17 Hz, 1 H). LC/MS (m/z, M-H): 468.9.

#### Ensayos

50 Los compuestos de la invención se evaluaron para determinar su capacidad tanto para ser potentes antagonistas de los receptores de estrógeno como para degradar los receptores de estrógeno. Las propiedades antagonistas y degradantes de los compuestos de la invención descrita en la presente, se pueden evidenciar mediante la prueba en los ensayos de transcripción de ER y de la degradación de ERα, respectivamente.

#### Ensayo de Transcripción de ER (células MCF7)

55 El ensayo de transcripción de ER es un ensayo de reportero que se basa en la capacidad de ER para inducir la transcripción a partir de un gen reportero de luciferasa que contiene elementos de respuesta al estrógeno (EREs) en la región del promotor/potenciador. Cuando el gen reportero se transfecta en las células MCF7 (que contienen ER endógeno), la transcripción es reflejada por el nivel de expresión de luciferasa.

Las células MCF7 se mantienen en DMEM/F12 (Gibco, catálogo número 11330) complementado con suero bovino

fetal al 10 % (FBS) (Gemini Bio-Products, catálogo número 100-106). Un día antes transfección, las células se dividen en un matraz T75 a una densidad celular de 300,000 células/mililitro (10 mililitros en total), y se permite que se unan durante la noche en una incubadora con CO<sub>2</sub> humidificada a 37°C.

5 Al día siguiente, antes de la transfección, el medio se cambia a DMEM/F12 (Gibco, catálogo número 21041) complementado con suero separado con carbón al 10 % (Gemini Bio-Products, catálogo número 100-119). Entonces las células MCF7 se transfectan a granel, utilizando Lipofectina (Invitrogen, catálogo número 18292) con los siguientes plásmidos: 7x-TK-ERE-Luc3 (ben reportero de ER), y pCMV-Renilla (control de normalización). Dicho de una manera breve, para cada matraz T75, se agregan 32.5 microlitros de Lipofectina, a 617.5 microlitros de OptiMEM (Gibco #11058), y se incuban durante 30 minutos a 37°C. Se mezclan aproximadamente 20 microgramos de ADN en OptiMEM (Invitrogen) hasta un volumen total de 650 microlitros. En seguida de la incubación, la mezcla de OptiMEM-ADN se agrega a la mezcla de OptiMEM-Lipofectina, y se incuba durante 15 minutos a 37°C. La mezcla de ADN-Lipofectina entonces se agrega directamente al matraz T75, y el matraz se regresa a la incubadora.

10 Después de la incubación durante la noche, el compuesto se agrega a los pozos individuales de una placa de 96 pozos en un volumen de 10 microlitros del medio en una concentración 10x junto con 17β-estradiol cuya concentración final es de 0.1 nM. Normalmente, se incluye sulfóxido de dimetilo (DMSO) (utilizado como un vehículo) para alcanzar una concentración final del 0.1 % cuando se agrega a las células. Las células transfectadas se tripsinizan, se vuelven a suspender en el DMEM/F12/suero separado por carbón al 10 %, y se agregan a la placa de 96 pozos a 25,000 células/pozo en 90 microlitros del medio. La placa entonces se regresa a la incubadora durante 24 horas.

15 Después de la incubación con los compuestos durante 24 horas, se miden las actividades de luciferasa de Luciérnaga y Renilla para determinar la actividad de transcripción de ER. El medio se remueve de las placas de 96 pozos mediante decantación y transferencia en toallas de papel. Las células se lisan con 40 microlitros/pozo de regulador de lisis pasivo 1X (Tris-Fosfato 25 mM, CDTA 2 mM, glicerol al 10 %, Triton X-100 al 0.5 %, y DTT 2 mM antes de usarse), y se dejan incubándose a temperatura ambiente durante 10 minutos.

20 La actividad de luciferasa de Luciérnaga se mide mediante la adición de 30 microlitros de regulador de ensayo de luciferasa de Luciérnaga (Tricina 20 mM, EDTA 0.1 mM, (MgCO<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 1.07 mM, Mg(OH)<sub>2</sub> • 5H<sub>2</sub>O, MgSO<sub>4</sub> 2.67 mM, DTT 33.3 mM, Coenzima A 270 μM, luciferina 470 μM, ATP 530 μM, reconstituidos) por pozo, seguida por la medición de las unidades de luz utilizando un luminómetro (BMG Labtech FLUOstar OPTIMA). Una segunda lectura total tiempo después de un segundo retardo.

25 La actividad de luciferasa de Renilla se mide mediante la adición de 50 microlitros de regulador de ensayo de luciferasa de Renilla (NaCl 1.1 M, Na<sub>2</sub>EDTA 2.2 mM, K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.22 M (pH de 5.1), 0.44 miligramos/mililitro de albúmina de suero bovino (BSA), NaN<sub>3</sub> 1.3 mM, coelenterazina 1.43 μM, pH final ajustado a 5.0) por pozo, seguida por medir las unidades de luz utilizando un luminómetro. Una segunda lectura total tiempo después de un segundo retardo. Si la señal de luciferasa de Luciérnaga es alta, el ensayo de Renilla se debe hacer una hora después del ensayo de Luciérnaga debido a la supresión incompleta de la señal de Luciérnaga.

#### Degradación de ERα (células MCF7)

30 Las células MCF7 se emplazan a 0.3 millones de células/ mililitro (100 microlitros/pozo) en placas negras de fondo transparente de 96 pozos (Greiner, catálogo número 655090) en el medio DMEM/F12 (Gibco, catálogo número 11330) complementado con suero separado con carbón al 10 % (Gemini Bio-Products, catálogo número 100-119), y se incubaron a 37°C, con CO<sub>2</sub> al 5 % durante 24 a 36 horas. Al día siguiente, se hace una solución 10x de ligandos en sulfóxido de dimetilo (DMSO), y se agrega la solución a las células para alcanzar una concentración final de 10 μM. Se requiere de un control de sulfóxido de dimetilo (DMSO) para los cálculos relativos, y se utiliza fulvestrant como un control positivo para la degradación de ER. Las células se someten al ensayo Western dentro de las células después de incubar las células con el ligando durante 18 a 24 horas.

35 El medio se remueve de las placas mediante decantación, y las células inmediatamente se fijan con 100 microlitros de formaldehído al 3.7 % en suero regulado con fosfato utilizando un pipeteador de múltiples canales. Se agrega formaldehído a los lados de los pozos para evitar la alteración de las células. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 20 minutos sin agitación. La solución fija luego se remueve, y las células se permeabilizan con 100 microlitros/pozo de Triton X-100 al 0.1 % en suero regulado con fosfato (PBS). El lisado entonces se bloquea mediante la adición de 50 microlitros/pozo de solución bloqueadora (suero de cabra al 3 %, albúmina de suero bovino (BSA) al 1 %, gelatina de piel de pescado fría al 0.1 %, y Triton X-100 al 0.1 % en suero regulado con fosfato (PBS), pH de 7.4), y se deja agitándose a temperatura ambiente durante 2 horas, o de una manera alternativa, a 4°C durante la noche.

40 Después del bloqueo, se agregan a cada pozo 40 microlitros/ pozo del anticuerpo primario contra ERα (HC-20) (Santa cruz, catálogo número 543) diluido a 1:3,000 en regulador de bloqueo diluido a 1:3 con suero regulado con fosfato (PBS), excepto a los pozos de control negativo (los cuales se utilizan para la sustracción del fondo), y la placa se sella y se incuba durante la noche a 4°C. Al día siguiente, se remueve la solución de anticuerpo primario y los pozos se lavan tres veces con TWEEN al 0.1 % en suero regulado con fosfato (PBS), durando cada lavado 5

5 minutos. Entonces se agregan a todos los pozos 40 microlitros/pozo de anticuerpo secundario (de cabra anti-conejo Biotium CF770 a 1:2,000, catálogo número 20078), y DRAQ5 (teñido de ADN, 5 mM, Thermo Scientific, catálogo número 62251) diluido a 1:10,000 en regulador de bloqueo diluido a 1:3 con suero regulado con fosfato, incluyendo los pozos de control negativo, y la placa se deja incubándose en el agitador a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de anticuerpo secundario luego se remueve, y las placas se lavan tres veces como se describe anteriormente. La placa luego se lava una última vez con suero regulado con fosfato solo para minimizar la auto-fluorescencia. La placa entonces se limpia y se lee en el formador de imágenes LiCor Odyssey.

10 Para los cálculos de porcentaje de respuesta, primero se dividen las intensidades integradas para 700 canales (ER) entre las intensidades integradas para 800 canales (normalización del ADN); 700 (ER)/800 (ADN). Esto será referido como el valor normalizado. Entonces se sustrae el promedio de los pozos de control negativo (sin anticuerpo primario) a partir de todos los valores normalizados. Esto corresponde a una sustracción negativa. % respuesta =  $(\text{Valor}_{\text{desconocido}} / \text{Valor}_{\text{control DMSO}}) * 100$ .

15 Los datos que describen las propiedades antagonistas y degradantes para los Ejemplos se compilan en la Tabla 11. La columna titulada como MCF7 IC<sub>50</sub> reporta el punto de inflexión de la inhibición de transcripción en las células MCF7 como se describe anteriormente. El porcentaje de ERα restante reporta la proteína de ERα restante medida en una concentración del ligando de 10 μM como se describe anteriormente. La columna de ERα IC<sub>50</sub> reporta el punto de inflexión de la degradación en respuesta a la concentración del ligando. Por ejemplo, el (E)-ácido 3-(4-((6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo-[b]-tiofen-3-il)-oxi)-fenil)-acrílico (Ejemplo 2), inhibe el 50 % de las transcripciones inducidas por ERα en las células MCF7 en una concentración de 0.748 μM y degrada el receptor de ERα, en una concentración de 10 μM, por el 59 %. La mitad de la degradación observada del receptor se presenta en una concentración de 0.026 μM.

Tabla 11

Ejemplo	MCF7 IC <sub>50</sub> (μM)	% ERα restante	ERα IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.457	58	0.031
2	0.748	41	0.026
3	0.941	18	0.034
4	0.006	13	0.0004
5	0.089	20	0.004
6	3.096	21	0.082
7	0.713	22	0.029
8	0.023	17	0.001
9	0.407	18	0.006
10	0.207	17	0.005
11	0.053	15	0.001
12	0.078	19	0.004

ES 2 671 516 T3

Ejemplo	MCF7 IC <sub>50</sub> (μM)	% ERα restante	ERα IC <sub>50</sub> (μM)
13	0.151	14	0.002
14	0.238	15	0.006
15	0.404	20	0.012
16	0.128	26	0.006
17	0.012	24	0.001
18	0.036	23	0.001
19	0.218	19	0.007
20	0.036	22	0.001
21	0.313	22	0.015
22	0.853	18	0.032
23	0.748	22	0.030
24	2.576	22	0.033
25	0.179	22	0.006
26	0.647	18	0.021
27	7.972	21	0.085
28	0.886	33	
29	7.750	26	
30	3.400	30	
31	0.010	45	0.001
32	0.015	25	0.017
33	0.073	32	0.010



ES 2 671 516 T3

Ejemplo	MCF7 IC <sub>50</sub> (μM)	% ERα restante	ERα IC <sub>50</sub> (μM)
34	0.048	42	0.112
35	0.103	33	
36	0.137	28	
37	0.041	38	
38	0.152	25	0.022
39	0.653	24	0.070
40	0.424	23	0.022
41	10.000	32	
42			
43	10.000	41	
44	10.000	25	
45	0.023	30	
46	0.108	41	0.005
47	0.111	43	
48	0.422	44	
49	0.041	28	
50	0.154	36	0.022
51	0.061	41	0.011
52	5.977	41	0.223
53	0.320	43	
54	0.001	39	0.060

## ES 2 671 516 T3

Ejemplo	MCF7 IC <sub>50</sub> (μM)	% ERα restante	ERα IC <sub>50</sub> (μM)
55	0.003	33	0.034
56	1.270	27	
57	1.030	37	0.121
58	5.020	35	
59	1.253	17	0.030
60	2.306	23	0.026
61	0.327	26	0.018
62	0.316	42	
63	0.185	26	0.024
64	0.040	48	
65	0.055	47	
66	0.053	40	0.058
67	0.373	36	0.347
68	0.162	43	0.161
69	0.185	26	0.024
70	0.041	32	0.009
71	0.269	41	
72	0.053	39	0.011
73	0.125	47	0.017
74	0.058	32	0.010
75	0.010	41	

## ES 2 671 516 T3

Ejemplo	MCF7 IC <sub>50</sub> (μM)	% ERα restante	ERα IC <sub>50</sub> (μM)
76	0.016	42	0.047
77	0.044	15	0.0014
78	0.006	72	
79	0.052	17	0.0042
80	0.123	14	0.003
81	0.32	29	
82	0.011	21	
83	0.015	13	
84	0.044	12	
85	0.007	12	
86	0.007	12	0.0002
87	0.014	15	0.0004
88	0.013	18	0.0002
89	0.019	18	0.0005
90	0.026	15	0.0012
91	0.023	16	
92	0.029	16	
93	0.072	25	0.0016
94	0.086	20	
95	0.109	14	0.0018
96	0.212	14	0.0017

ES 2 671 516 T3

Ejemplo	MCF7 IC <sub>50</sub> (μM)	% ERα restante	ERα IC <sub>50</sub> (μM)
97	0.292	18	0.025
98	0.382	19	0.0066
99	0.544	14	
100	0.669	12	0.0054
101	0.0042	18	0.0002
102	0.0012	25	0.0006
103	0.012	31	0.0033
104	0.032	29	
105	0.014	25	0.0011
106	0.038	17	0.0041
107	0.066	29	0.004
108	0.01	16	0.0002
109	0.012	16	0.0002
110	0.024	16	0.0005
111	0.025	17	0.0003
112	0.045	16	0.0006
113	0.062	24	0.0022
114	0.216	35	0.0064
115	0.267	15	0.0053
116	0.306	24	0.012
117	0.054	16	

ES 2 671 516 T3

Ejemplo	MCF7 IC <sub>50</sub> (μM)	% ERα restante	ERα IC <sub>50</sub> (μM)
118	0.068	14	0.0028
119	0.109	19	0.0062
120	0.0051	70	
121	0.214	56	
122	0.011	15	0.0002
123	0.083	15	0.0011
124	0.114	10	0.0014
125	0.124	11	
126	0.137	12	
127	0.208	16	0.0042
128	0.223	13	
129	0.297	22	
130	0.488	12	0.0051
131	0.815	12	
132	0.89	16	
133	0.898	17	
134	0.38	12	0.403
135	0.061	19	
136	0.0051	11	
137	0.009	15	

## ES 2 671 516 T3

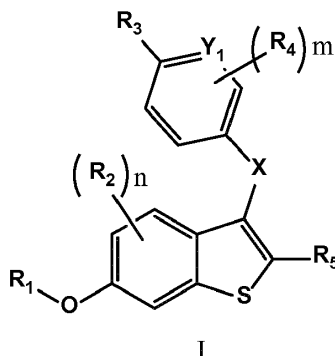
Ejemplo	MCF7 IC <sub>50</sub> (μM)	% ERα restante	ERα IC <sub>50</sub> (μM)
138	0.0058	24	
139	0.0061	17	0.0002

Se entiende que los Ejemplos y las realizaciones descritas en la presente son para propósitos ilustrativos solamente, y que se sugerirán diferentes modificaciones o cambios a la luz de los mismos, para las personas expertas en la materia, y se deben incluir dentro del espíritu y alcance de esta solicitud y del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



en donde:

5 n se selecciona a partir de 0, 1 y 2;

m se selecciona a partir de 0, 1 y 2;

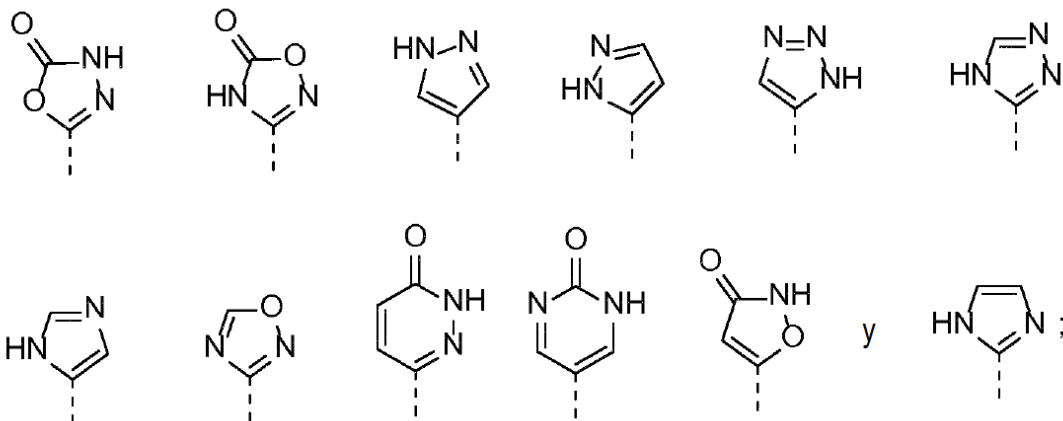
X se selecciona a partir de O y NR<sub>6</sub>; en donde R<sub>6</sub> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y<sub>1</sub> se selecciona a partir de N y CR<sub>7</sub>; en donde R<sub>7</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

10 R<sub>1</sub> es hidrógeno;

R<sub>2</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno;

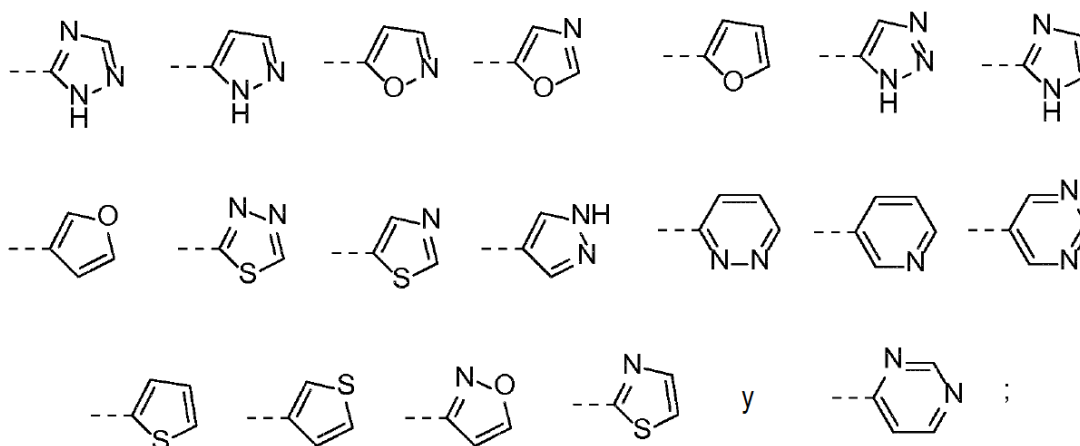
R<sub>3</sub> se selecciona a partir de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>8b</sub> y -CR<sub>8a</sub>=CR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>; en donde cada R<sub>8a</sub> se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, flúor y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R<sub>8b</sub> se selecciona a partir de -C(O)OR<sub>9a</sub>, -C(O)NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>, -C(O)NHOR<sub>9a</sub>, -C(O)X<sub>2</sub>R<sub>9a</sub> y un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado a partir de:



15 en donde la línea punteada indica el punto de unión con -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o -CR<sub>8a</sub>=CR<sub>8a</sub> de R<sub>3</sub>; en donde X<sub>2</sub> es alquileo de 1 a 4 átomos de carbono; R<sub>9a</sub> y R<sub>9b</sub> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno y -X<sub>4</sub>R<sub>10</sub>; en donde X<sub>4</sub> se selecciona a partir de un enlace y alquileo de 1 a 3 átomos de carbono; y R<sub>10</sub> es un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos independientemente seleccionados a partir de O, N y S; en donde el heteroarilo de R<sub>8b</sub> está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

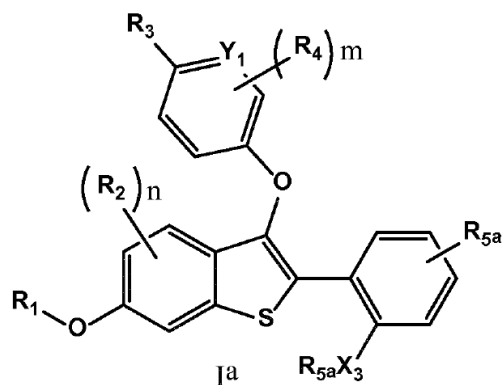
25 R<sub>4</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno y alcoxilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R<sub>5</sub> se selecciona a partir de arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado a partir de:



5 en donde la línea punteada indica el punto de unión con el núcleo de benzotiofeno; en donde este arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de  $R_5$  está sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados a partir de  $-X_3-R_{5a}$  y  $R_{5a}$ ; en donde  $X_3$  es metileno;  $R_{5a}$  se selecciona a partir de hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $-SF_5$ ,  $-NR_{11a}R_{11b}$ ,  $-C(O)R_{11a}$ , cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y un anillo de 4 a 7 miembros saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene de uno a 4 heteroátomos o grupos seleccionados a partir de O, NH, C(O), y S(O)<sub>0-2</sub>; en donde  $R_{11a}$  y  $R_{11b}$  se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o  $R_{11a}$  y  $R_{11b}$  junto con el nitrógeno con el que están ambos unidos, forman un anillo saturado de 4 a 7 miembros que contiene otro heteroátomo o grupo seleccionado a partir de O, NH, y S(O)<sub>0-2</sub>; en donde el anillo de 4 a 7 miembros de  $R_{5a}$  puede estar insustituido o sustituido con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula Ia:



15 en donde:

n se selecciona a partir de 0, 1 y 2;

m se selecciona a partir de 0, 1 y 2;

20  $Y_1$  se selecciona a partir de N y CR<sub>7</sub>; en donde R<sub>7</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sub>1</sub> es hidrógeno;

R<sub>2</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno;

25 R<sub>3</sub> se selecciona a partir de  $-CH_2CH_2R_{8b}$  y  $-CR_{8a}=CR_{8a}R_{8b}$ ; en donde cada R<sub>8a</sub> se selecciona independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R<sub>8b</sub> se selecciona a partir de  $-C(O)OR_{9a}$ ,  $-C(O)NR_{9a}R_{9b}$ ,  $-C(O)NHR_{9a}$ ,  $-C(O)X_2R_{9a}$ , 1,3,4-oxadiazolilo, 4H-1,2,4-triazolilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-oxo-pirimidinilo e imidazolilo; en donde X<sub>2</sub> es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono; R<sub>9a</sub> y R<sub>9b</sub> se seleccionan



5 independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno y  $-X_4R_{10}$ ; en donde  $X_4$  se selecciona a partir de un enlace y alquileo de 1 a 3 átomos de carbono; y  $R_{10}$  es un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos independientemente seleccionados a partir de O, N y S; en donde dicho 1,3,4-oxadiazolilo, 4H-1,2,4-triazolilo, 2-oxo-pirimidinilo o imidazolilo de  $R_{8b}$  está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

$R_4$  se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y cada

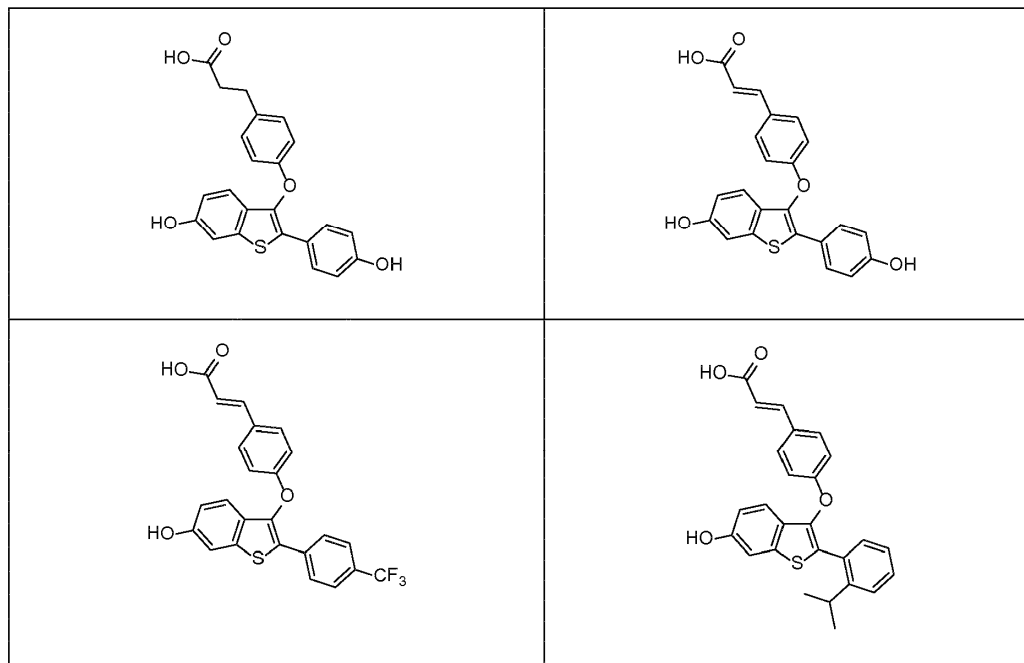
10  $R_{5a}$  se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,  $-NR_{11a}R_{11b}$ ,  $-C(O)R_{11a}$  y un anillo de 4 a 7 miembros saturado, insaturado o parcialmente saturado que contiene de uno a 4 heteroátomos o grupos seleccionados a partir de O, NH, C(O), y S(O)<sub>0-2</sub>; en donde  $R_{11a}$  y  $R_{11b}$  se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; en donde dicho anillo de 4 a 7 miembros de  $R_{5a}$  puede estar insustituido o sustituido con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

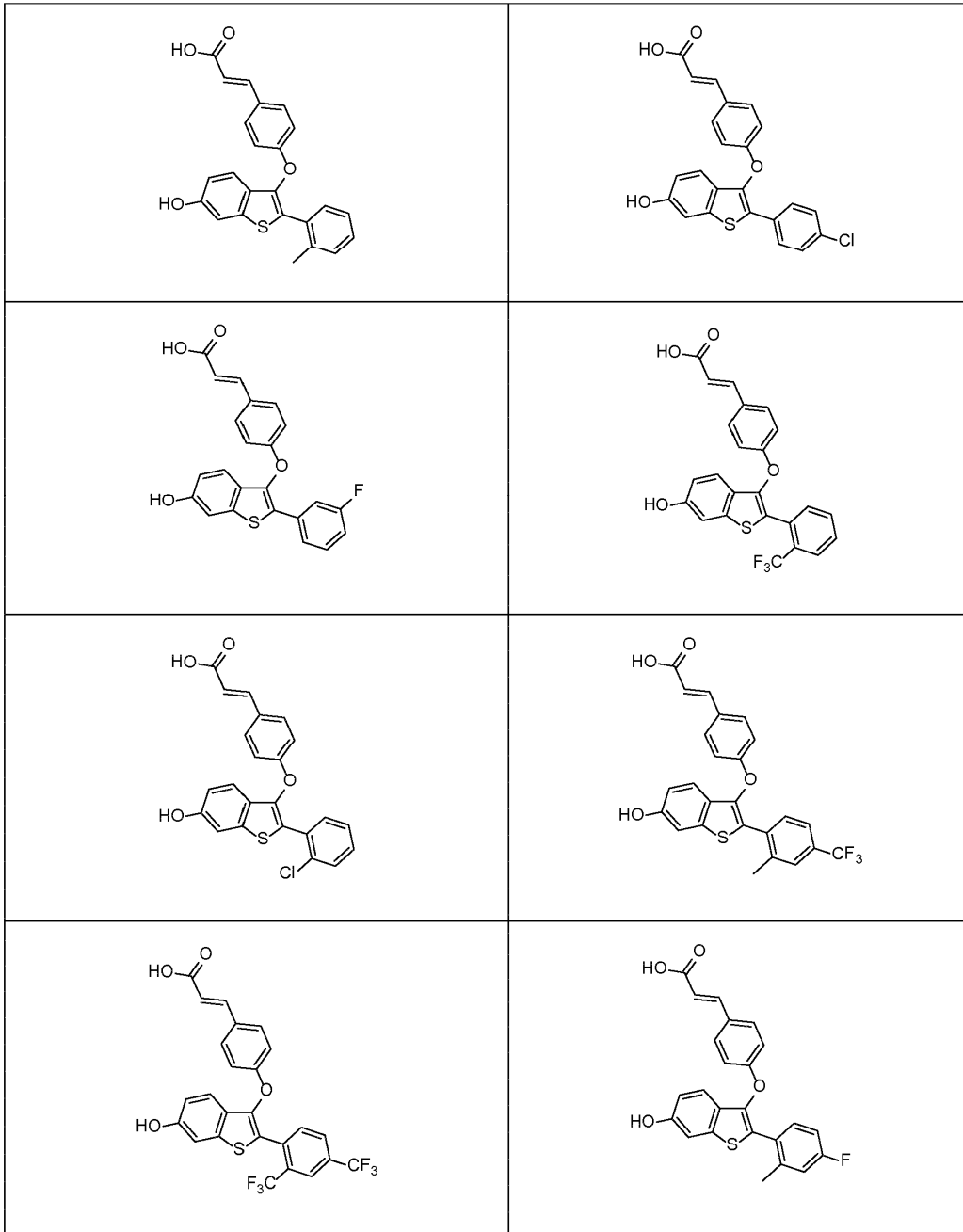
$X_3$  se selecciona a partir de un enlace y metileno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

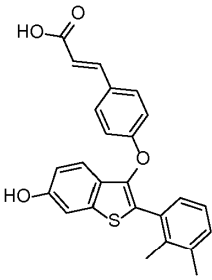
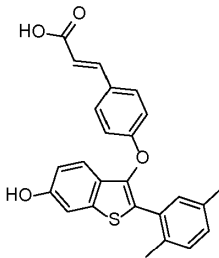

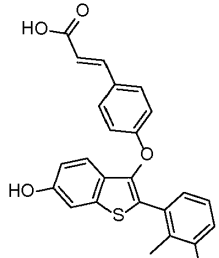
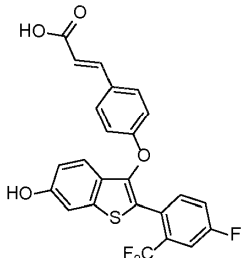
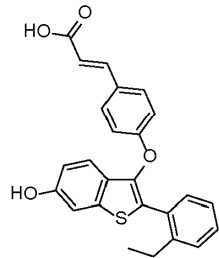
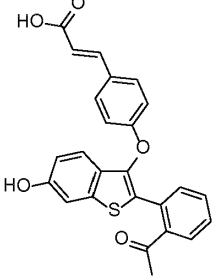
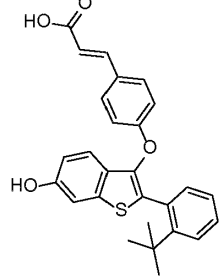
20 3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde  $R_3$  se selecciona a partir de  $-CH_2CH_2R_{8b}$  y  $-CR_{8a}=CR_{8a}R_{8b}$ ; en donde cada  $R_{8a}$  se selecciona independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y  $R_{8b}$  se selecciona a partir de  $-C(O)OR_{9a}$ ,  $-C(O)NR_{9a}R_{9b}$ ,  $-C(O)NHOR_{9a}$  y  $-C(O)X_2R_{9a}$ ; en donde  $X_2$  es alquileo de 1 a 4 átomos de carbono;  $R_{9a}$  y  $R_{9b}$  se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno y morfolin-etilo.

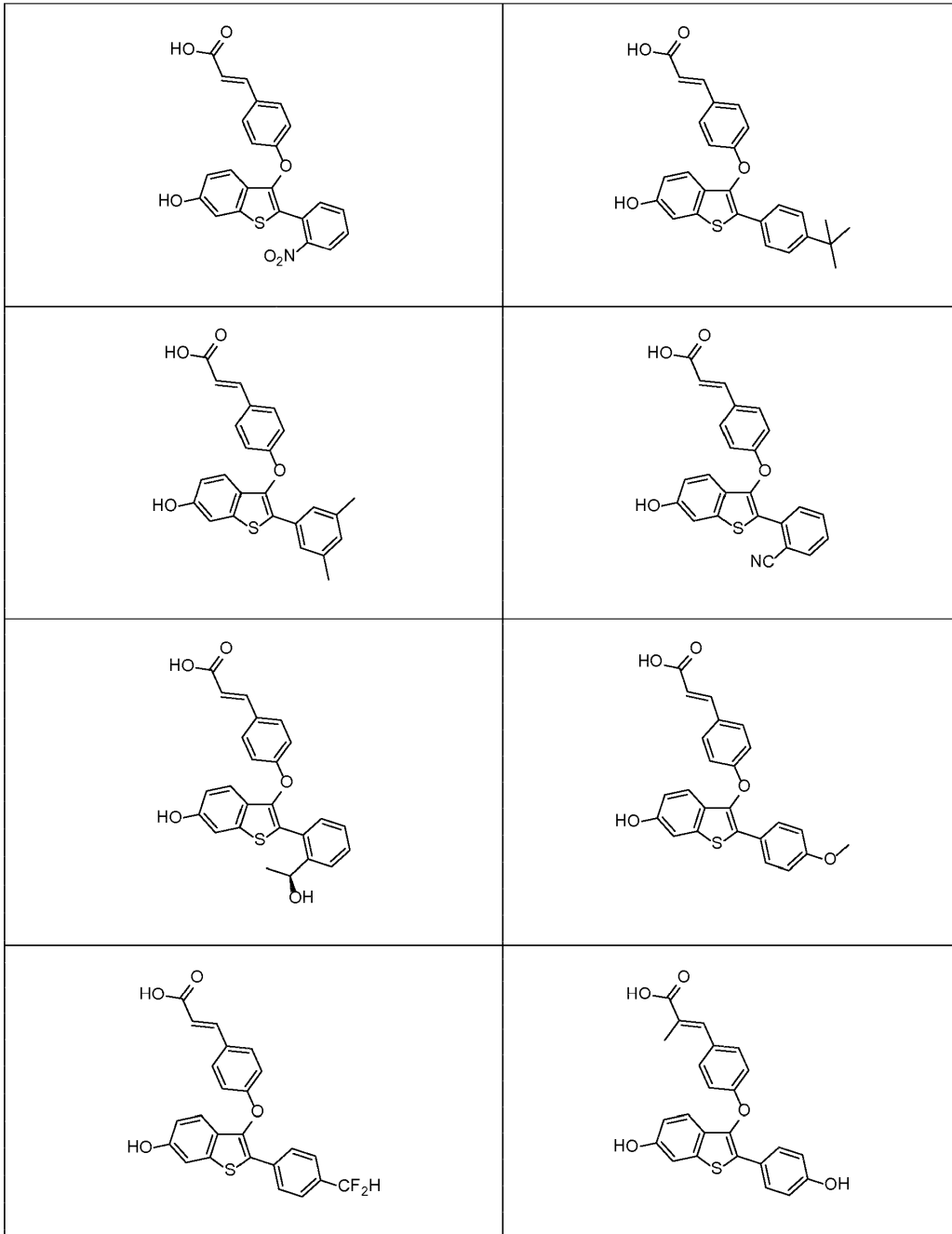
25 4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde  $R_3$  se selecciona a partir de  $-CH_2CH_2R_{8b}$  y  $-CR_{8a}=CR_{8a}R_{8b}$ ; en donde cada  $R_{8a}$  se selecciona independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y  $R_{8b}$  se selecciona independientemente a partir de  $-C(O)OH$  y  $-C(O)OCH_3$ .

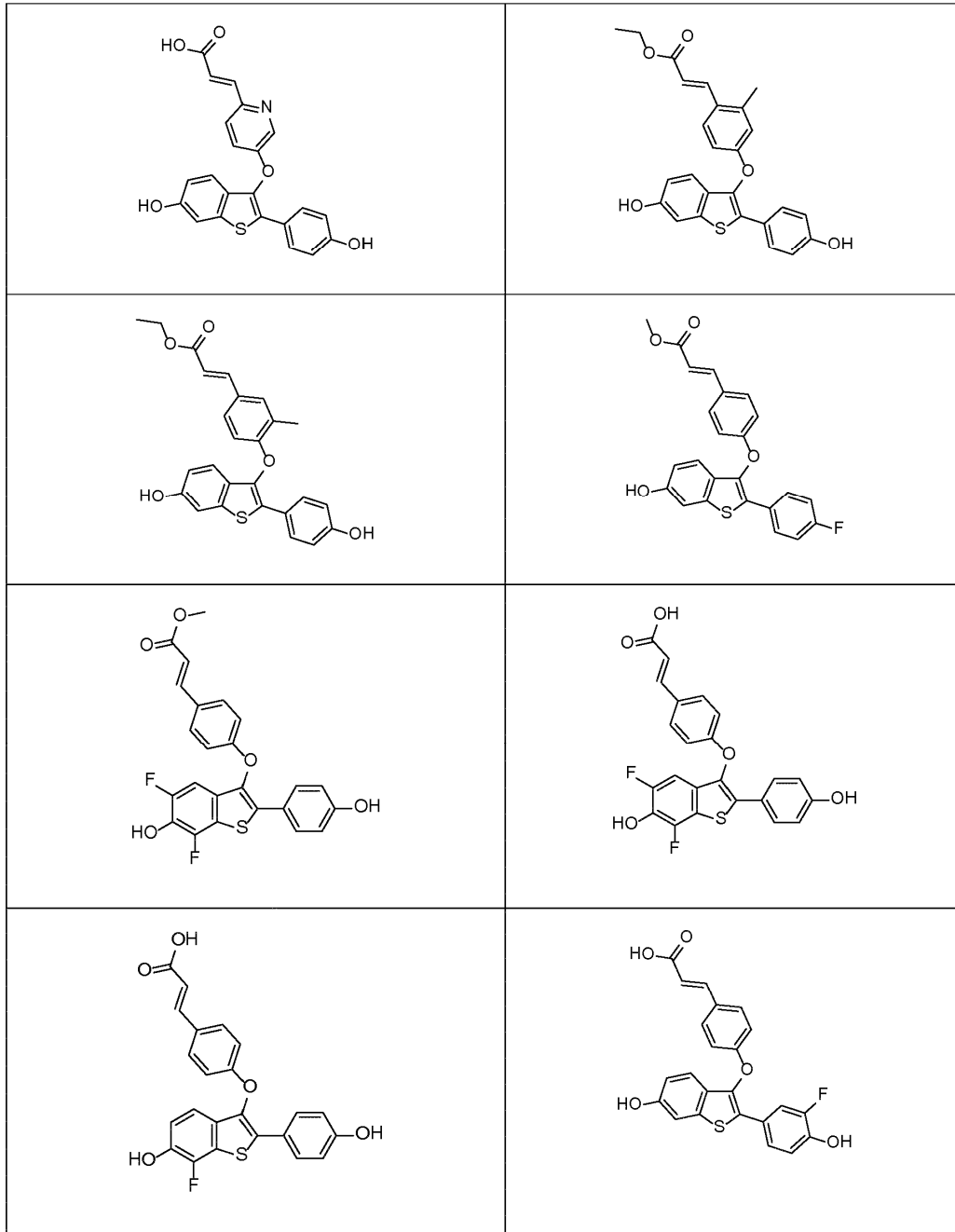
5. El compuesto de la reivindicación 1, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir de:

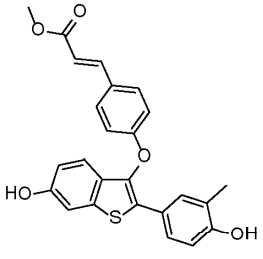
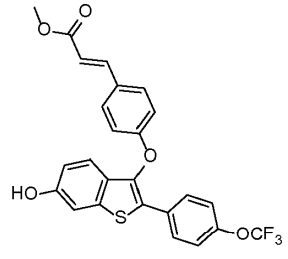
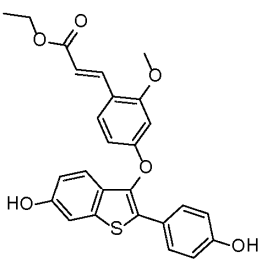
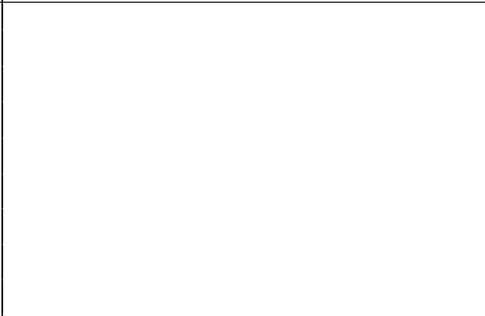
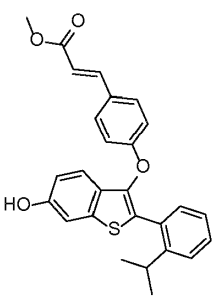
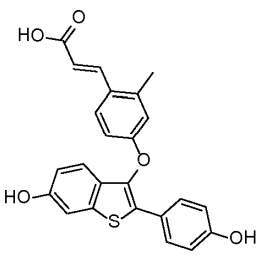
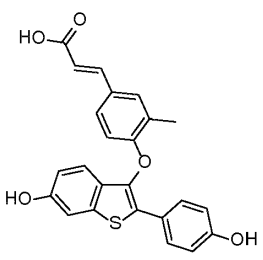
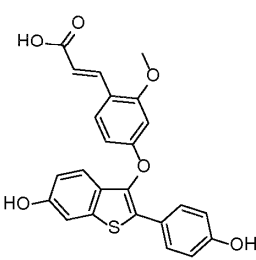


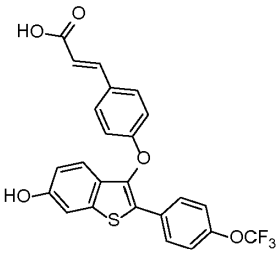
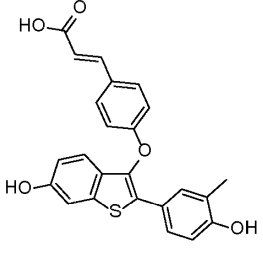
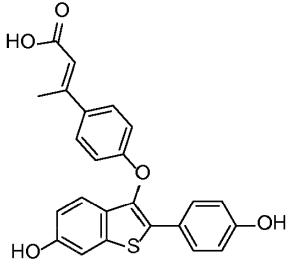
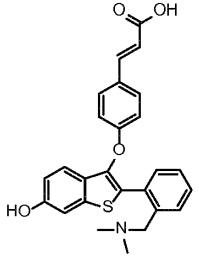
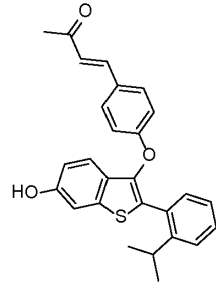
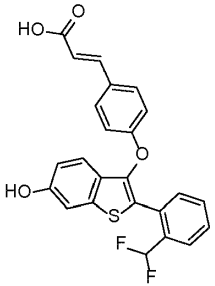
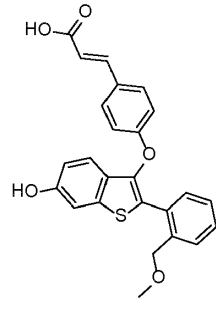


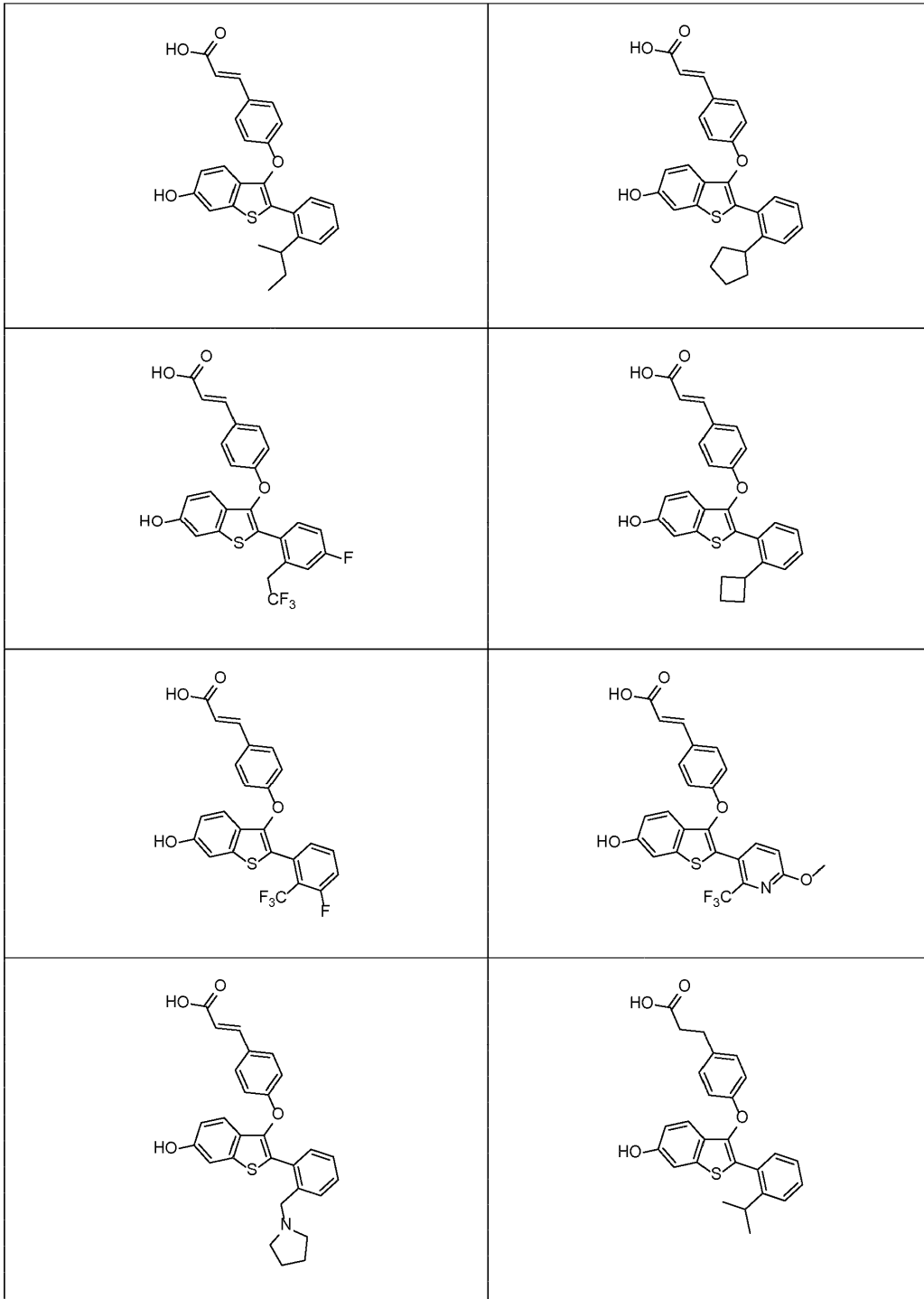
	
	
	
	



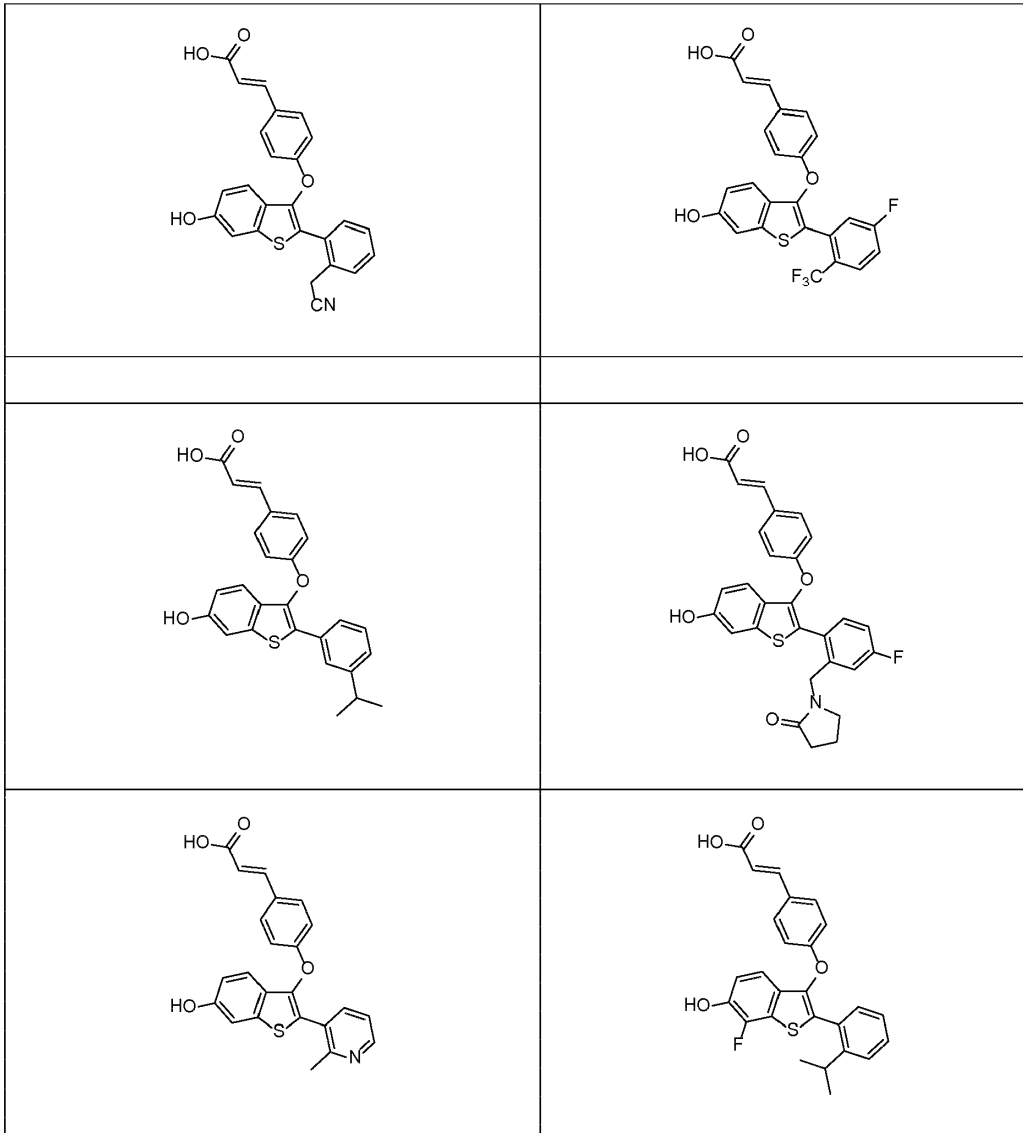


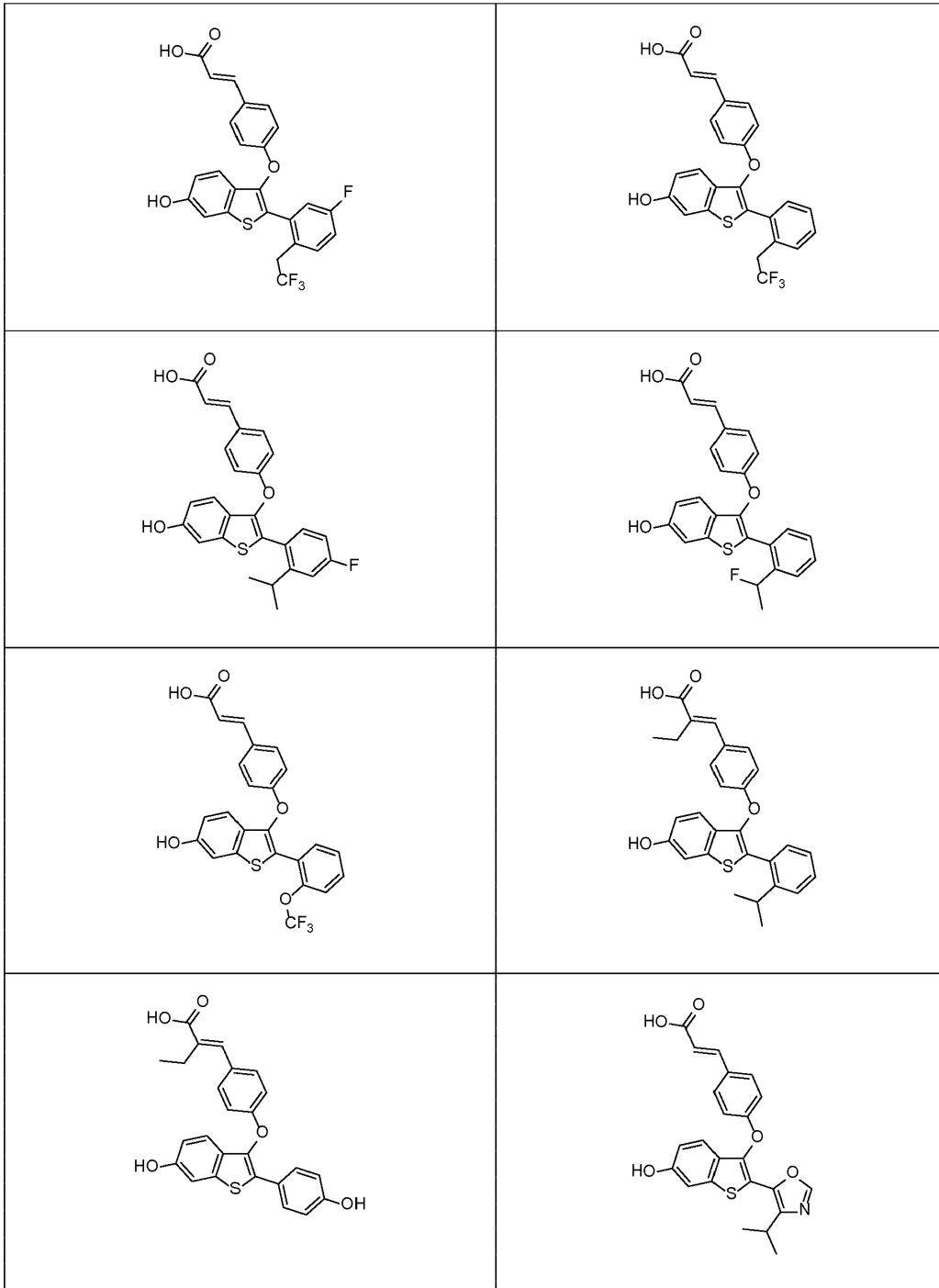
	
	
	
	

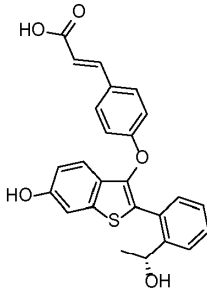
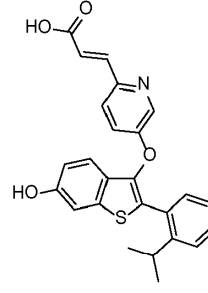
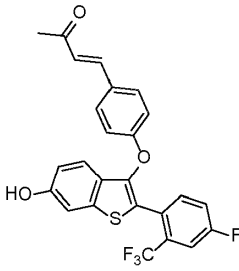
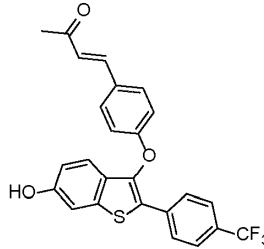
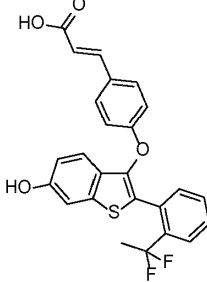
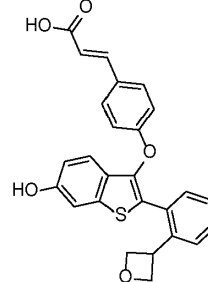
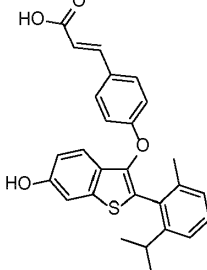
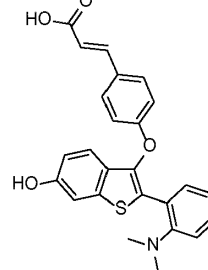
	
	
	
	

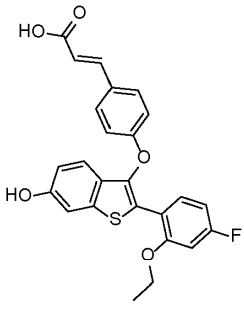
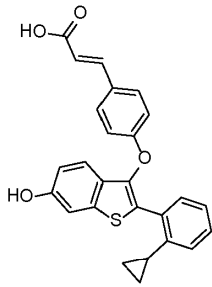
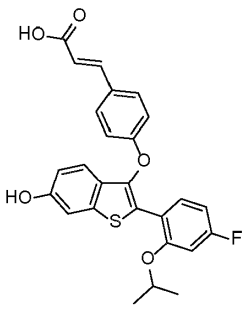
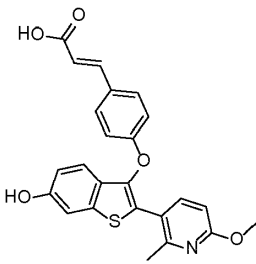
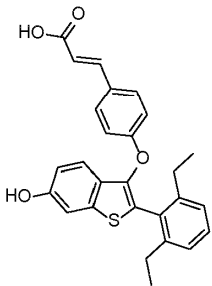
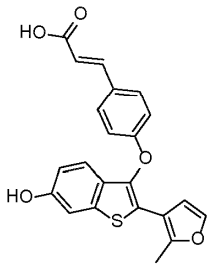


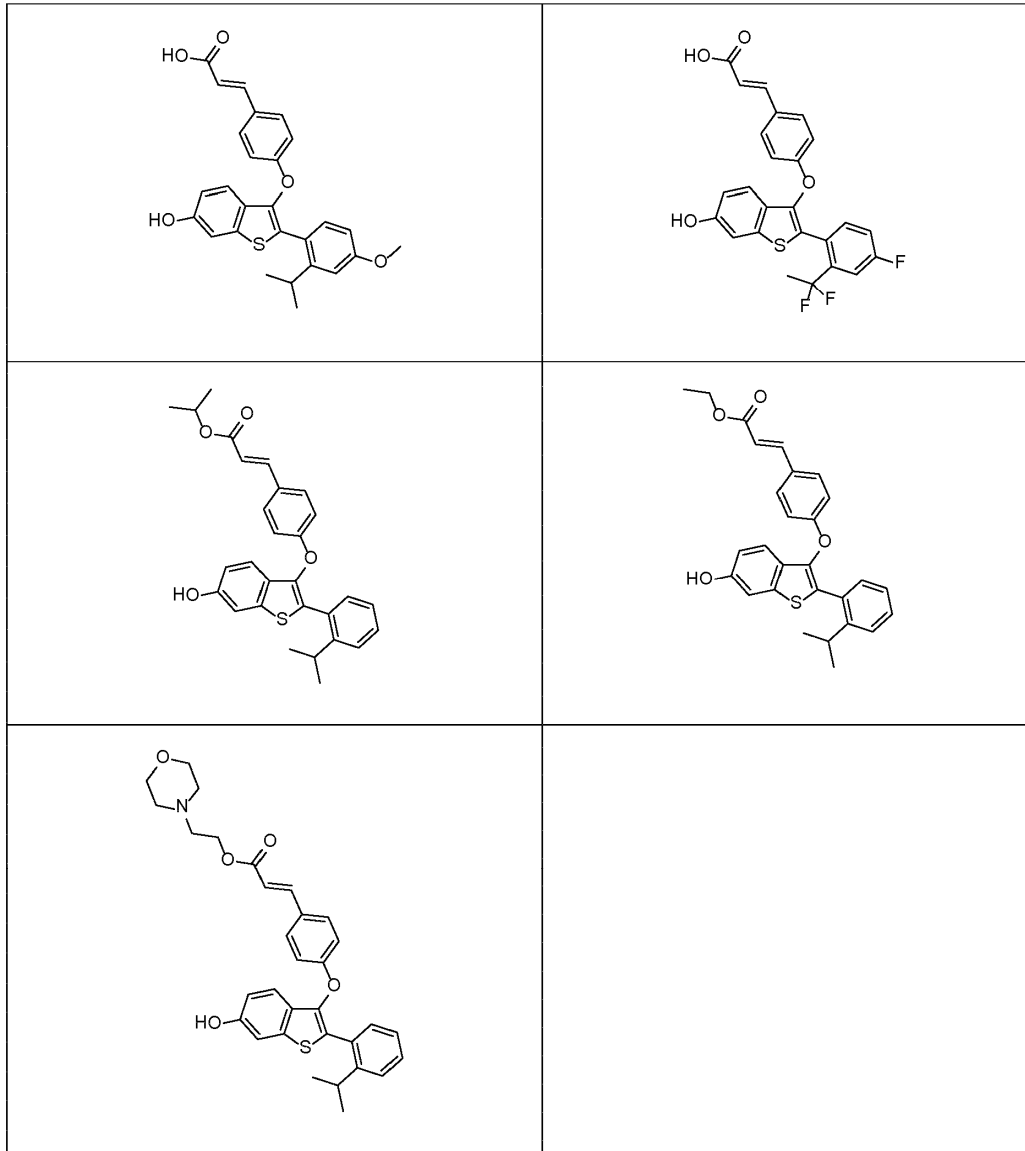




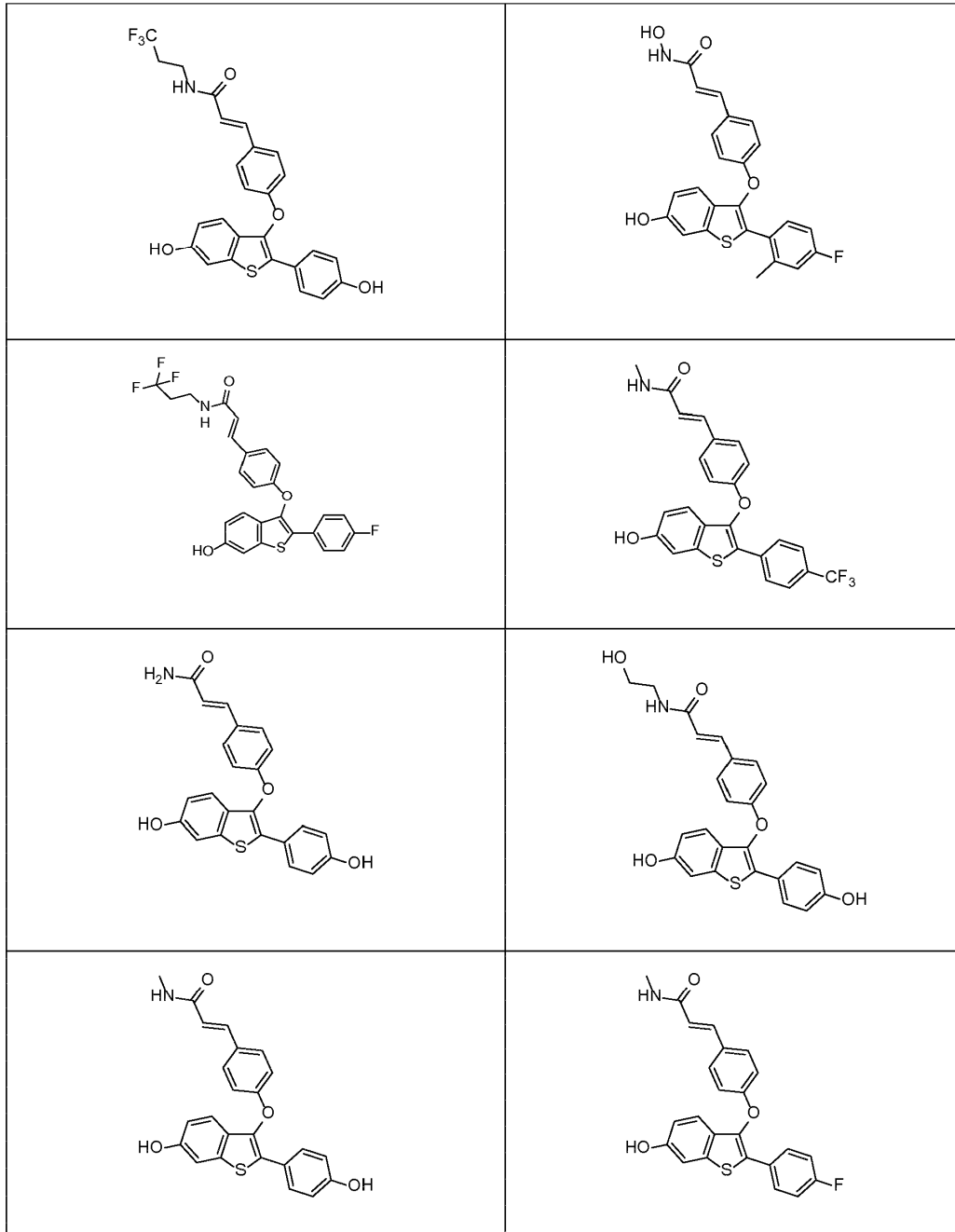


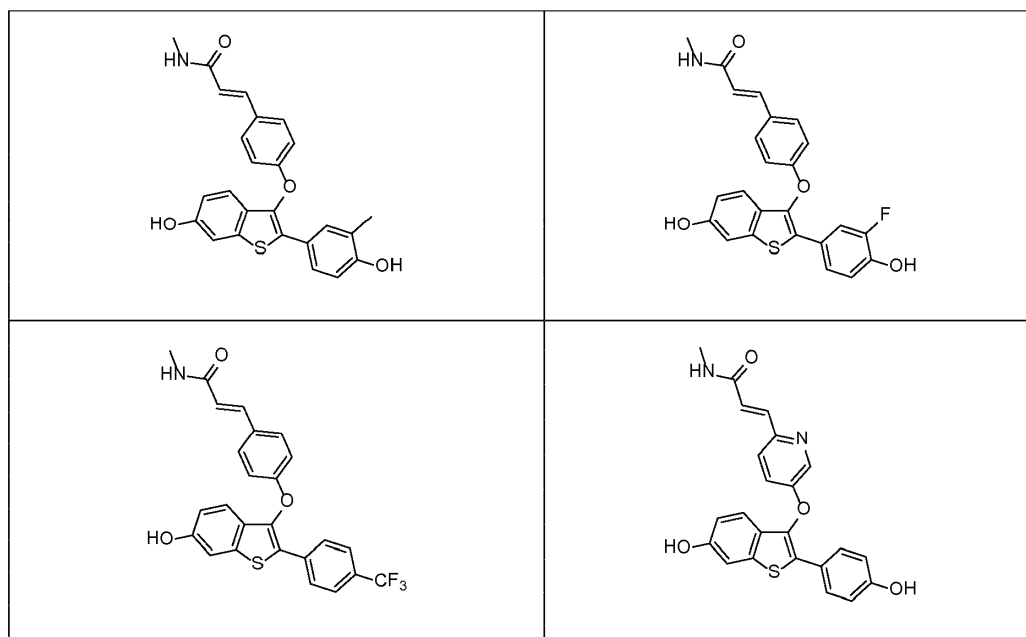
	
	
	
	



6. El compuesto de la reivindicación 1, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir de:

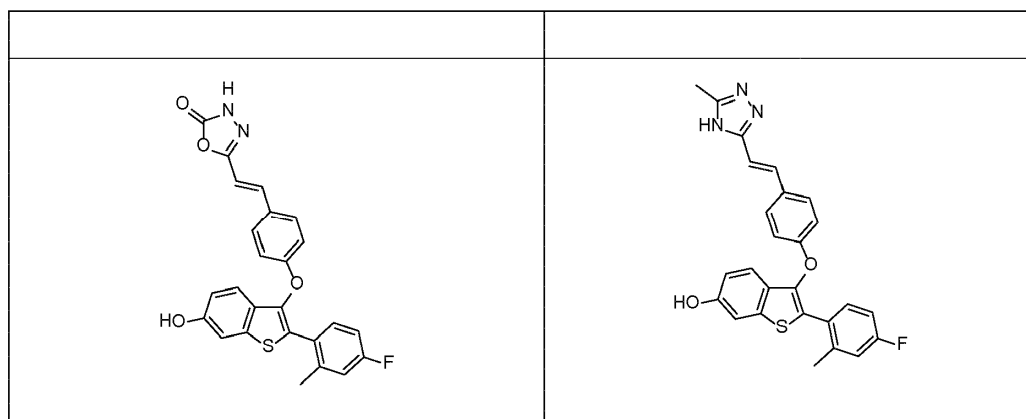


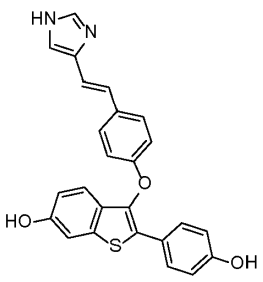
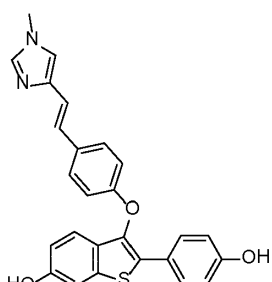
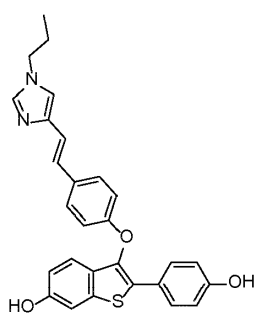
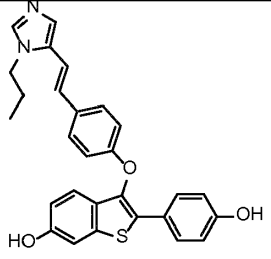
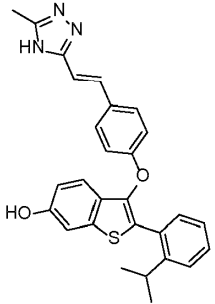
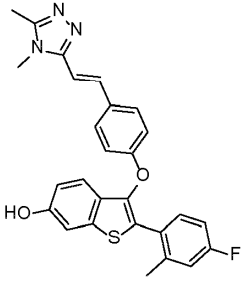
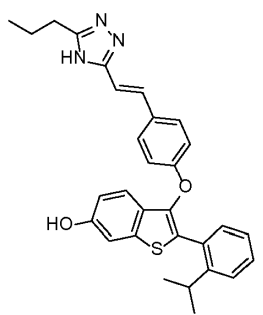


7. El compuesto de la reivindicación 2, en donde:  $R_3$  se selecciona a partir de  $-CH_2CH_2R_{8b}$  y  $-CR_{8a}=CR_{8a}R_{8b}$ ; en donde cada  $R_{8a}$  se selecciona independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y  $R_{8b}$  se selecciona a partir de 1,3,4-oxadiazolilo, 4H-1,2,4-triazolilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-oxo-pirimidinilo e imidazolilo; en donde dicho 1,3,4-oxadiazolilo, 4H-1,2,4-triazolilo, 2-oxo-pirimidinilo o imidazolilo de  $R_{8b}$  está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono.

8. El compuesto de la reivindicación 1, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir de:

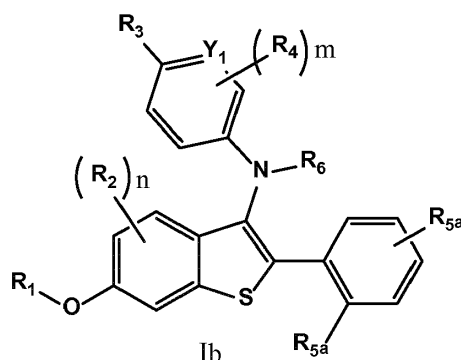
10



9. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula Ib:





en donde:

n se selecciona a partir de 0, 1 y 2;

m se selecciona a partir de 0, 1 y 2;

- 5 Y<sub>1</sub> se selecciona a partir de N y CR<sub>7</sub>; en donde R<sub>7</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R<sub>1</sub> es hidrógeno;

R<sub>2</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno;

- 10 R<sub>3</sub> se selecciona a partir de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>8b</sub> y -CR<sub>8a</sub>=CR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>; en donde cada R<sub>8a</sub> se selecciona independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R<sub>8b</sub> se selecciona a partir de -C(O)OR<sub>9a</sub>, -C(O)NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>, -C(O)NHOR<sub>9a</sub>, -C(O)X<sub>2</sub>R<sub>9a</sub>, 1,3,4-oxadiazolilo, 4H-1,2,4-triazolilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-oxo-pirimidinilo e imidazolilo; en donde X<sub>2</sub> es alquilenilo de 1 a 4 átomos de carbono; R<sub>9a</sub> y R<sub>9b</sub> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno; en donde dicho 1,3,4-oxadiazolilo, 4H-1,2,4-triazolilo, 2-oxo-pirimidinilo o imidazolilo de R<sub>8b</sub> está insustituido o sustituido con un grupo seleccionado a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

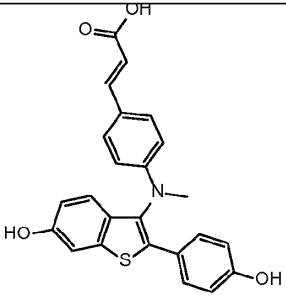
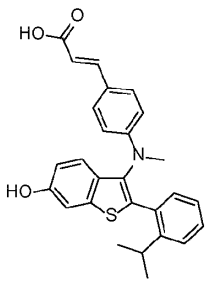
R<sub>4</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cada

- 20 R<sub>5a</sub> se selecciona independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y -C(O)R<sub>11a</sub>; en donde R<sub>11a</sub> se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

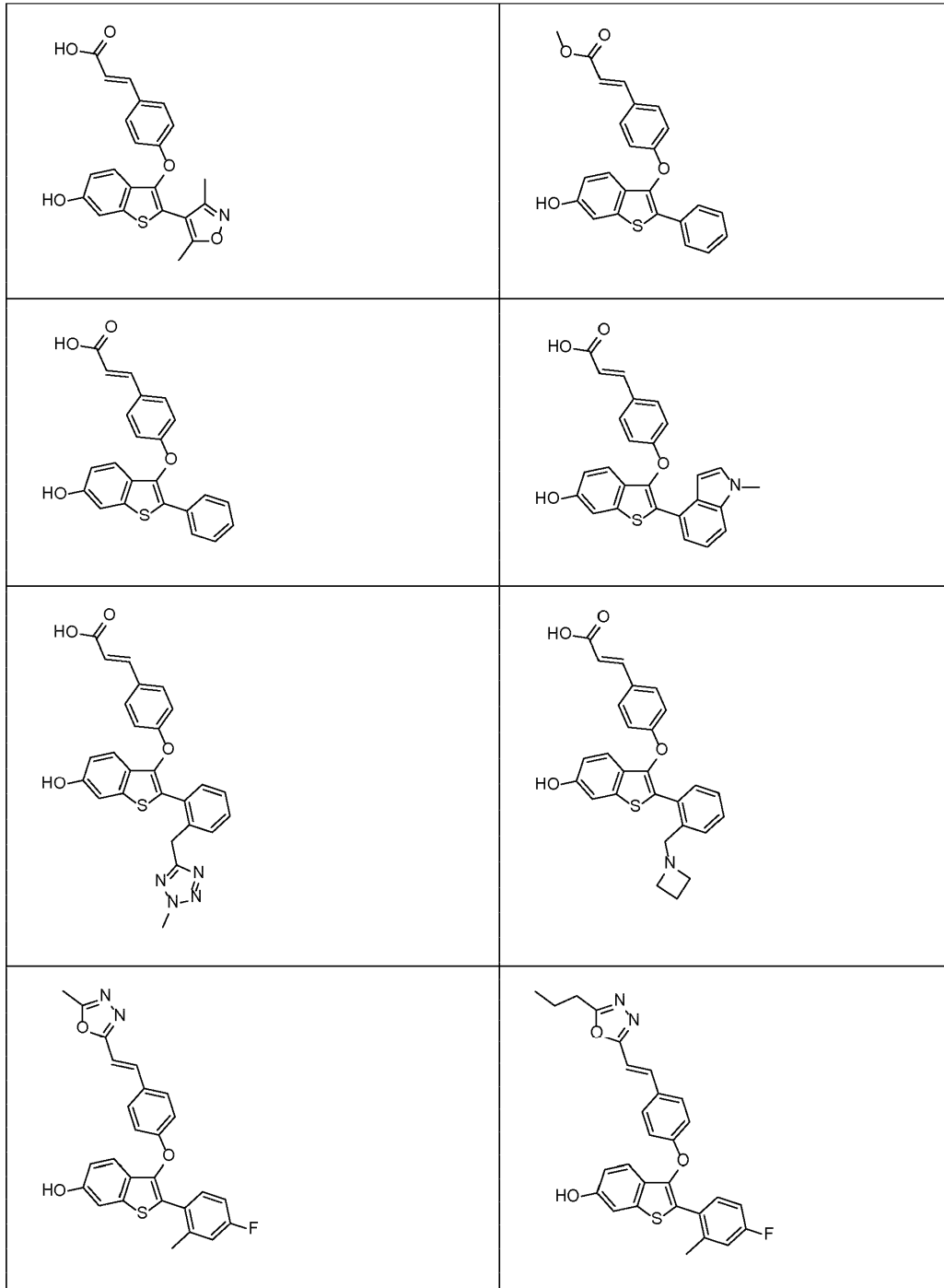
R<sub>6</sub> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

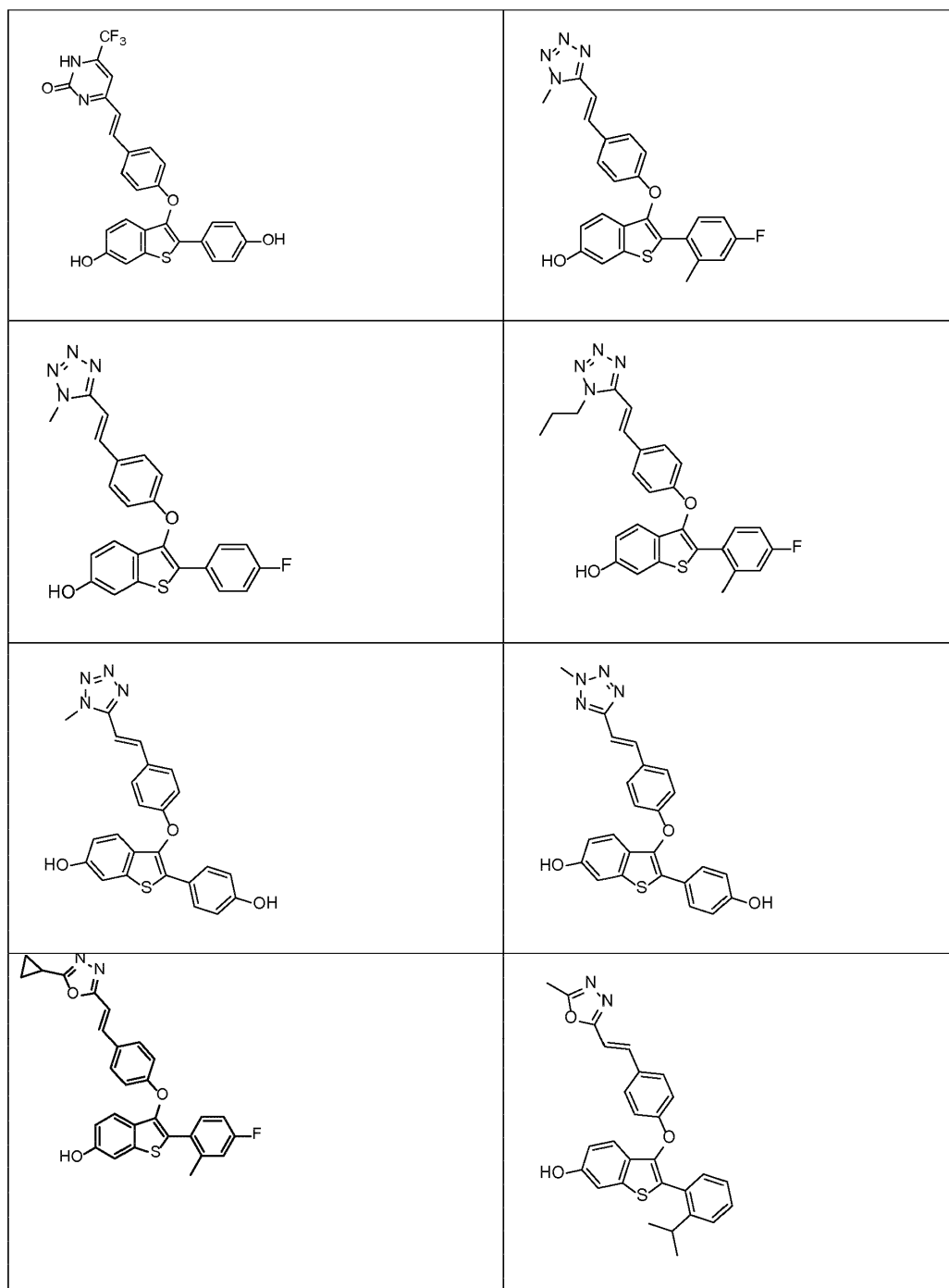
- 25 10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R<sub>3</sub> se selecciona a partir de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>8b</sub> y -CR<sub>8a</sub>=CR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>; en donde cada R<sub>8a</sub> se selecciona independientemente a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R<sub>8b</sub> se selecciona a partir de -C(O)OR<sub>9a</sub>, -C(O)NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>, -C(O)NHOR<sub>9a</sub> y -C(O)X<sub>2</sub>R<sub>9a</sub>; en donde X<sub>2</sub> es alquilenilo de 1 a 4 átomos de carbono; R<sub>9a</sub> y R<sub>9b</sub> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por halógeno.

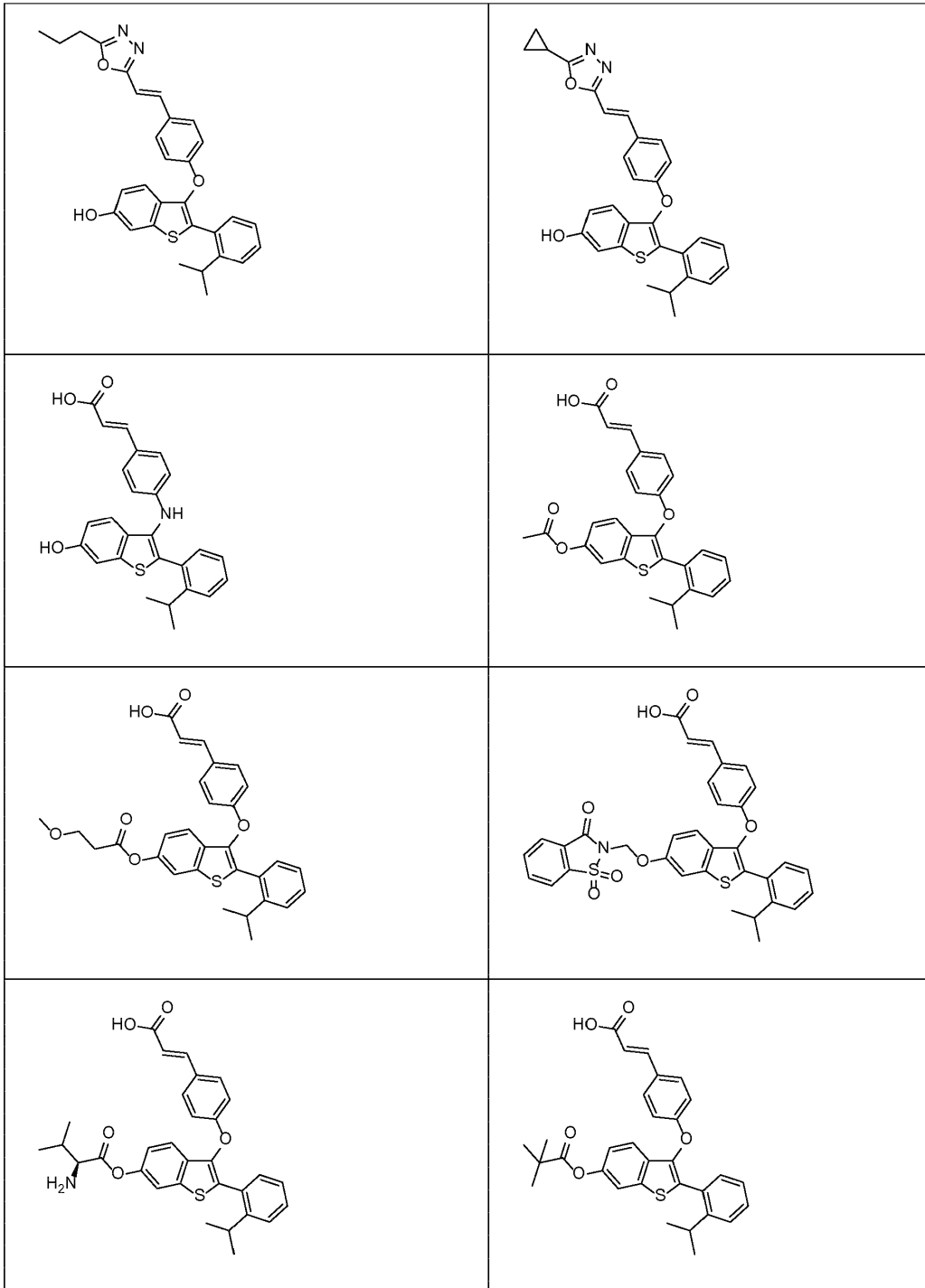
- 30 11. El compuesto de la reivindicación 10, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado a partir de:

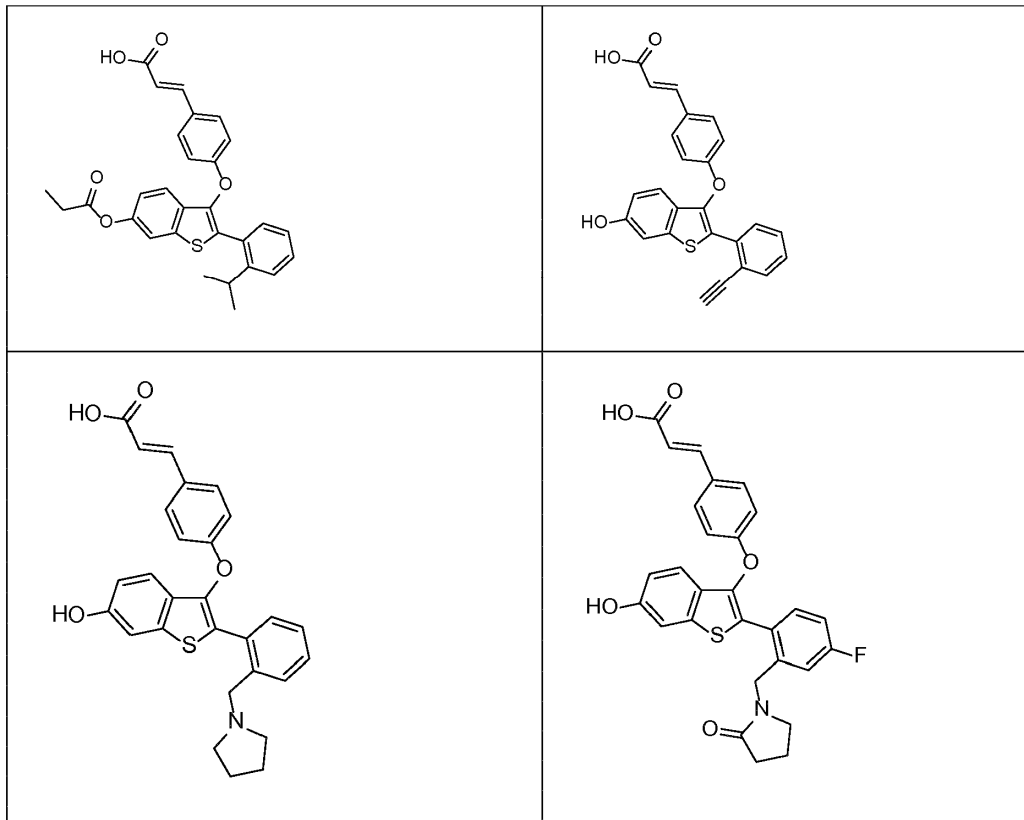
	
	

12. Un compuesto, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado a partir de:

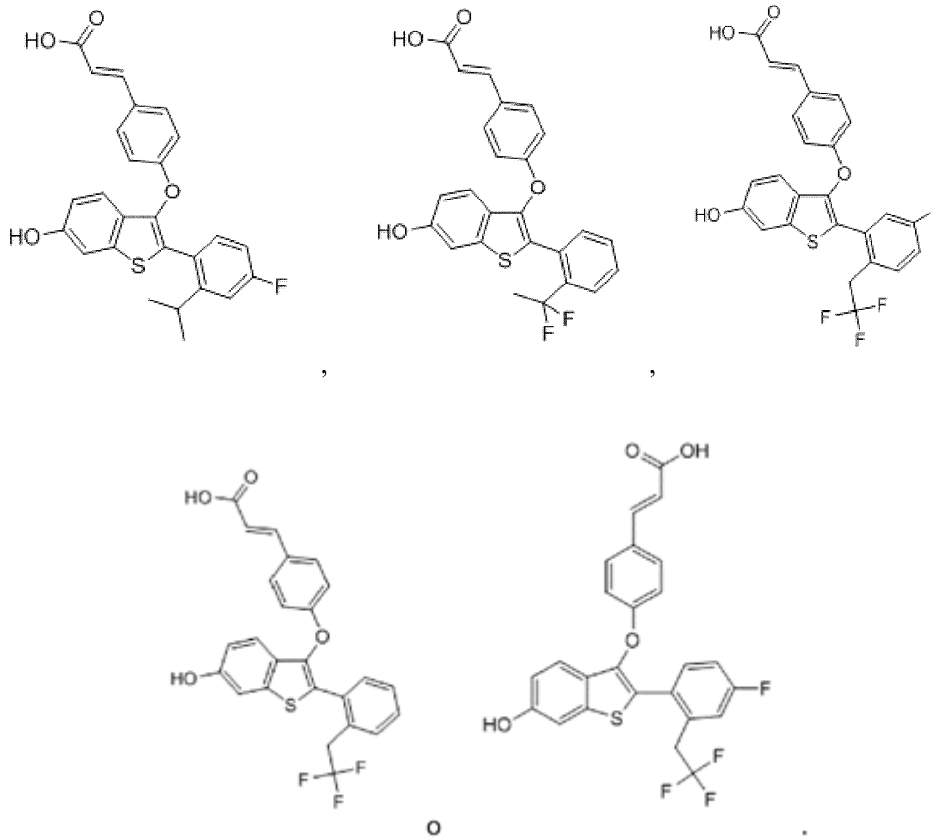




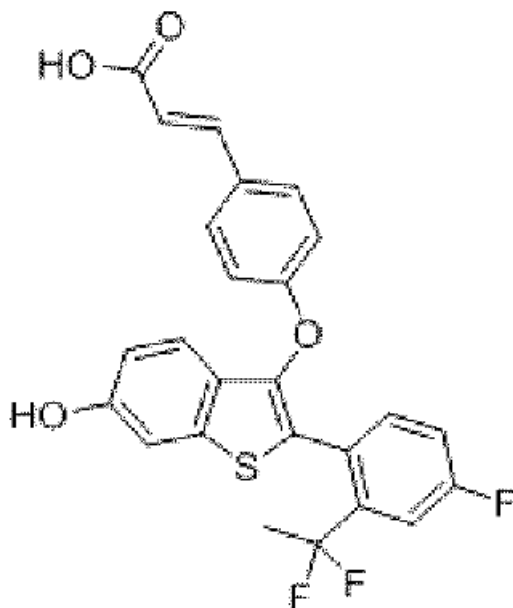




13. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



5 14. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:



15. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la reivindicación 1 mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, la cual comprende además un agente terapéutico adicional.
- 5 17. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos farmacológicamente activos.
18. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación como es reivindicado en la reivindicación 17, en donde dichos compuestos farmacológicamente activos son uno o más agentes de quimioterapia.
- 10 19. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.
20. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como es reivindicado en la reivindicación 19, en donde dicho medicamento es para el tratamiento del cáncer.
- 15 21. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer como es reivindicado en la reivindicación 20, en donde dicho cáncer se selecciona de cánceres de mama, ovario, endometrio, próstata, útero, cervical y pulmón.