

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 695 182**

51 Int. Cl.:

C07D 333/38 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2014 PCT/EP2014/060132**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2014 WO14184365**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2014 E 14724109 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2997019**

54 Título: **Derivados de sulfamoil tiofenamida y su uso como medicamentos para tratar la hepatitis B**

30 Prioridad:

17.05.2013 EP 13168295

19.09.2013 EP 13185227

05.03.2014 EP 14157917

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

02.01.2019

73 Titular/es:

JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)

Eastgate Village, Eastgate

Little Island, Co. Cork, IE

72 Inventor/es:

VANDYCK, KOEN;

HACHÉ, GEERWIN YVONNE PAUL;

LAST, STEFAAN JULIEN;

VERSCHUEREN, WIM GASTON y

RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 695 182 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 sulfamoil tiofenamida y su uso como medicamentos para tratar la hepatitis B

5 Antecedentes

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus de ADN parcialmente bicatenario (ADNds) y recubierto de la familia Hepadnavirus (*Hepadnaviridae*). Su genoma contiene 4 marcos de lectura solapados: el gen precore/core; el gen de la polimerasa, los genes L, M y S que codifican las 3 proteínas de envoltura y el gen X.

Al realizarse la infección, el genoma del ADN parcialmente bicatenario (ADN circular relajado; ADNcr) se convierte en un ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) en el núcleo de la célula huésped y los ARNm virales se transcriben. Una vez encapsidado, el ARN pregenómico (ARNpg), que también codifica la proteína core y Pol, sirve como modelo para la transcripción inversa, que regenera parcialmente el genoma de ADNds (ADNrc) en la nucleocápside.

El VHB ha causado epidemias en partes de Asia y África y es considerado endémico en China. El VHB ha infectado a aproximadamente 2 mil millones de personas en todo el mundo, de las cuales 350 millones han desarrollado infecciones crónicas. El virus causa la enfermedad de la hepatitis B y la infección crónica se correlaciona con un mayor riesgo de desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

La transmisión del virus de la hepatitis B es el resultado de la exposición a fluidos sanguíneos o corporales infecciosos, aunque se ha detectado ADN viral en la saliva, las lágrimas y la orina de portadores crónicos con alta concentración de ADN en suero.

15 Existe una vacuna efectiva y bien tolerada pero las opciones de tratamiento directo se limitan actualmente al interferón y a los siguientes antivirales: tenofovir, lamivudina, adefovir, entecavir y telbivudina.

Además, se identificaron heteroaril-dihidropirimidinas (HAP) como una clase de inhibidores del VHB en el cultivo tisular y modelos animales (Weber et al., *Antiviral Res.* 54: 69–78).

La patente WO2013/006394, publicada el 10 de enero de 2013, se relaciona con una subclase de sulfamoil-arilamidas activas contra el VHB.

20 La patente WO2013/096744, publicada el 26 de junio, también se relaciona con una subclase de sulfamoil-arilamidas activas contra el VHB.

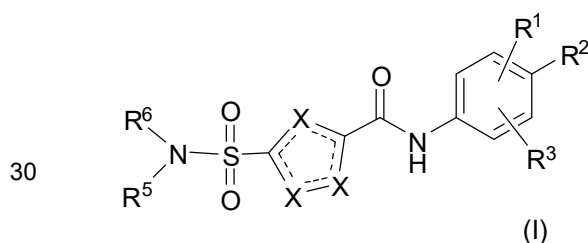
Además, las patentes WO2014/033170 y WO2014/033176, publicadas el 6 de marzo de 2014, se relacionan con compuestos activos contra el VHB.

Entre los problemas que pueden encontrar los antivirales directos del VHB se pueden mencionar la toxicidad, la mutagenicidad, la falta de selectividad, la poca eficacia, la poca biodisponibilidad y la dificultad de síntesis.

Se necesitan más inhibidores del VHB que puedan superar al menos una de estas desventajas o que tengan ventajas adicionales como, por ejemplo, mayor potencia o una mayor ventana de seguridad.

25 Descripción de la invención

La presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I)



o un estereoisómero o forma tautomérica de este, donde:

Una X es S y las otras dos X representan CR⁴;

R² es fluoro o hidrógeno;

R¹ y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CHF₂, CH₂F, CF₃, -CN y metilo, donde al menos uno de R¹ y R³ no es hidrógeno y R¹ and R³ no son *orto* metilo u *orto* cloro;

Un R⁴ es hidrógeno, y el otro R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃,

ciclopropilo, CHF₂, CH₂F y CF₃;

R⁵ es hidrógeno;

- 5 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₃-R⁷ y un anillo saturado de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y N, donde dicho anillo saturado de 3 a 7 miembros o alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, OH, CF₃ y alquilo C₁-C₄;

R⁷ es un anillo saturado de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y N, o C(=O)-R⁸;

- 10 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₃ y -NH₂;
donde si R¹ es metilo, R² es fluoro, y R³ es hidrógeno, R⁶ no es metilo;
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de estos.

La invención se relaciona además con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también se relaciona con compuestos de fórmula (I) para uso como un medicamento, preferentemente para uso en la prevención o en el tratamiento de una infección con VHB en un mamífero.

- 15 En otro aspecto, la invención se relaciona con una combinación de un compuesto de fórmula (I) y otro inhibidor de VHB.

Definiciones

El término "alquilo C₁₋₃" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarburo de Fórmula C_nH_{2n+1} donde n es un número que oscila entre 1 y 3. En caso de que el alquilo C₁₋₃ se acople a otro radical, se referirá a una fórmula C_nH_{2n}. Los grupos alquilo C₁₋₃ comprenden entre 1 y 3 átomos de carbono, preferentemente, entre 1 y 2 átomos de carbono. El alquilo C₁₋₃ incluye todos los grupos alquilo ramificados o lineales con entre 1 y 3 átomos de carbono y por ende, incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, e i-propilo.

- 20 El alquilo C₁₋₄ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que tienen entre 1 y 4 átomos de carbono como el grupo definido para el alquilo C₁₋₃ y butilo.

El alquilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono como los grupos definidos para alquilo C₁₋₄ y pentilo, hexilo y 2-metilbutilo.

El término "alquil C₁₋₃oxi" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la Fórmula -OR^c donde R^c es alquilo C₁₋₃. Los ejemplos no limitantes de alquilo C₁₋₃ adecuado incluyen metiloxi (y metoxi), etiloxi (y etoxi), propiloxi e isopropiloxi.

- 25 Como se utiliza en la presente, el término "anillo saturado de 3 a 7 miembros" significa un hidrocarburo cíclico saturado con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono y es genérico a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.


Dicho anillo saturado contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, de forma tal que al menos un átomo de carbono es reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en particular de N y O.

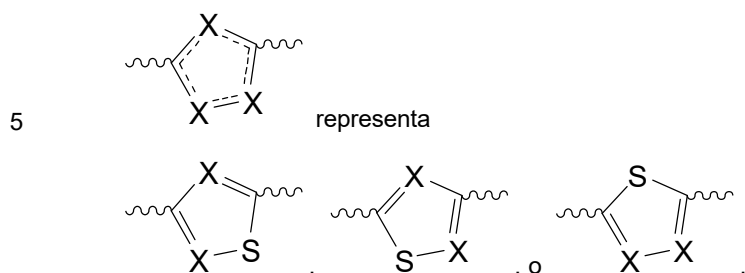
Los ejemplos incluyen oxetano, tetrahydro-2H-pirano, piperidino, tetrahydrofuranilo, morfolino, 1,1-dióxido de tialano y pirrolidino. Se prefieren los hidrocarburos cíclicos saturados con 3 o 4 átomos de carbono y 1 átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen oxetano y tetrahydrofuranilo.

- 30 Cabe señalar que pueden existir diferentes isómeros de varios heterociclos dentro de las definiciones como se utilizan en la presente invención. Por ejemplo, pirrolilo puede ser 1H-pirrolilo o 2H-pirrolilo.

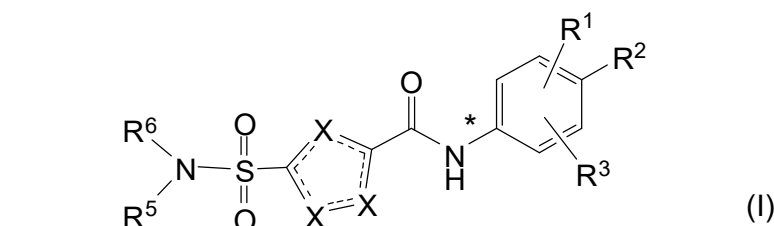
El término halo y halógeno son genéricos de flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos preferidos son flúor y cloro.

Cabe señalar, además, que las posiciones radicales en cualquier porción molecular utilizada en las definiciones pueden ubicarse en cualquier parte de dicha porción siempre que sea químicamente estable. Por ejemplo, piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

La siguiente representación gráfica  indica un enlace único o doble en una estructura aromática o parcialmente aromática, siempre que sea químicamente viable. Como se utiliza en la presente,



10 Las posiciones indicadas en fenilo (por ejemplo, *orto*, *meta* y/o *para*) se indican en relación con el enlace que conecta el fenilo a la estructura principal. Un ejemplo respecto de la posición de R¹, toda ubicación se indica en relación con nitrógeno (*) conectado a la estructura principal:



15 Cuando se produce una variable (por ejemplo, halógeno o alquilo C₁₋₄) más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas donde el contraión es farmacéuticamente o fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales que tienen un contraión farmacéuticamente inaceptable también pueden utilizarse, por ejemplo, en la preparación o en la purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable de fórmula (I). Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

20 Las formas de sales de adición farmacéuticamente aceptables o fisiológicamente tolerables que los compuestos de la presente invención pueden formar pueden prepararse convenientemente utilizando los ácidos adecuados, como por ejemplo, ácidos inorgánicos, como ácidos hidrogenados, por ejemplo, ácido hidrocórico o hidrobromico; ácidos sulfúrico, hemisulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos como por ejemplo, acético, aspártico, dodecilsulfúrico, heptanoico, hexanoico, nicotínico, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico y pamoico.

Por otro lado, las formas de sal de adición ácida pueden convertirse mediante el tratamiento con una base adecuada para formar una base libre.

25 El término "sales" también comprende los hidratos y las formas de adición del disolvente que los compuestos de la presente invención pueden formar. Ejemplos de dichas formas son por ejemplo hidratos y alcoholatos.

Los compuestos también pueden existir en sus formas tautoméricas. Por ejemplo, las formas tautoméricas de los grupos amida (-C(=O)-NH-) son iminoalcoholes (-C(OH)=N-). Las formas tautoméricas pretenden quedar incluidas dentro del alcance de la presente invención, aunque no se indican explícitamente en la fórmula estructural representada en la presente invención.

30 El término formas estereoquímicamente isoméricas de compuestos de la presente invención, como se utilizan en la presente, define todos los compuestos posibles conformados por los mismos átomos enlazados por la misma secuencia de enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, que los compuestos de la presente invención pueden poseer. Salvo que se mencione o indique lo contrario, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las formas isoméricas estereoquímicamente posibles que dicho compuesto puede poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención tanto en forma pura o en una mezcla entre sí pretenden recaer en el alcance de la presente invención.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos e intermediarios que se mencionan en la presente se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermediarios. En particular, el término "estereoisoméricamente puro" abarca compuestos e intermediarios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos un 80% (es decir, un mínimo de un 90% de un isómero y un máximo de un 10% de otros isómeros posibles) hasta un exceso estereoisomérico del 100% (es decir, un 100% de un isómero y nada de otro), más en particular, compuestos o intermediarios que tienen

un exceso estereoisomérico de un 90% hasta un 100%, más particularmente que tienen un exceso estereoisomérico de un 94% hasta un 100% y más particularmente, que tienen un exceso estereoisomérico de un 97% hasta un 100%.

5 Los términos “enantioméricamente puro” y “diastereoméricamente puro” deberían entenderse de manera similar, pero teniendo en cuenta que el exceso enantiomérico, el exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos e intermediarios de la invención pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros pueden separarse entre sí mediante cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases opcionalmente activos. Los ejemplos de estos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico y ácido camfosulfónico. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse mediante técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoisoméricas puras pueden derivar de las formas estereoisoméricas puras correspondientes de los materiales de inicio adecuados siempre que la reacción ocurra estereoespecíficamente. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de inicio enantioméricamente puros.

10 Las formas diastereoméricas de fórmula (I) pueden obtenerse separadamente mediante métodos convencionales. Los métodos de separación física adecuados que pueden emplearse ventajosamente incluyen, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, por ejemplo, cromatografía en columna.

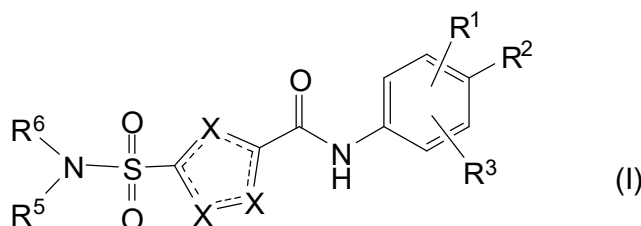
La presente invención pretende también incluir todos los isótopos de átomos que ocurren en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números de masa diferentes. A modo de ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

15

Descripción detallada de la invención

Cuando se utiliza en la presente, el término “compuestos de fórmula (I)”,

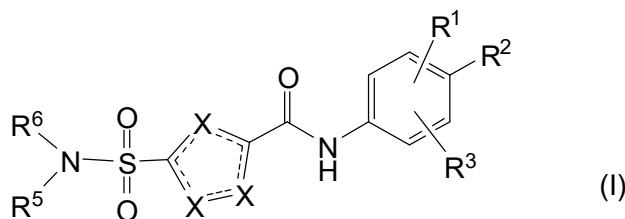
20



o “los presentes compuestos” o un término similar, pretende incluir los compuestos de la fórmula general (I), (IA), (II), sales, formas estereoisoméricas y mezclas racémicas o cualquier subgrupo de estos.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)

25



o un estereoisómeros o forma tautomérica de este, donde:

30

Una X es S y las otras dos X representan CR⁴;

R² es fluoro o hidrógeno;

R¹ y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CHF₂, CH₂F, CF₃, -CN y metilo y donde al menos uno de R¹ y R³ no es hidrógeno y R¹ y R³ no son *orto* metilo u *orto* cloro;

Un R⁴ es hidrógeno y el otro R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, CHF₂, CH₂F y CF₃;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₃-R⁷ y un anillo saturado de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste

en O, S y N, donde dicho anillo saturado de 3 a 7 miembros o alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluro, OH, CF₃ y alquilo C₁-C₄;

5 R⁷ es un anillo saturado de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y N, o C(=O)-R⁸;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₃ y -NH₂;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización, si R¹ es metilo, R² es fluro, y R³ es hidrógeno, R⁶ no es metilo;

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) donde:

10 una X es S y las otras dos X representan CR⁴;

R² es fluro o hidrógeno;

R¹ y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluro, cloro, bromo, CHF₂, CH₂F, CF₃ y metilo, donde al menos uno de R¹ y R³ no es hidrógeno;

Un R⁴ es hidrógeno y el otro R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, CHF₂, CH₂F y CF₃;

15 R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₃-R⁷ y un anillo saturado de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno de seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y N, donde dicho anillo saturado de 3 a 7 miembros o alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluro, OH y alquilo C₁-C₄;

R⁷ es un anillo saturado de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y N

20 donde si R¹ es metilo, R² es fluro, y R³ es hidrógeno, R⁶ no es metilo;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de estos.

Además, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o un estereoisómero o forma tautomérica de estos, donde:

Una X es S y las otras dos X representan CR⁴;

R² es fluro o hidrógeno;

25 R¹ y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluro, cloro, bromo, CHF₂, CH₂F, CF₃ y metilo y donde al menos uno de R¹ y R³ no es hidrógeno;

Un R⁴ es hidrógeno y el otro R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, CHF₂, CH₂F y CF₃;

R⁵ es hidrógeno;

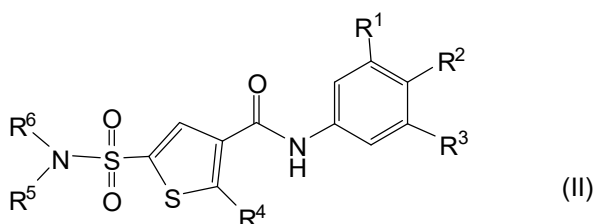
30 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y un anillo saturado de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y N, donde dicho anillo saturado de 3 a 7 miembros o alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH y alquilo C₁-C₄;

donde si R¹ es metilo, R² es fluro, y R³ es hidrógeno, R⁶ no es metilo.

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de estos.

En otro aspecto, se proporcionan los compuestos de conformidad con la Fórmula (II):

5

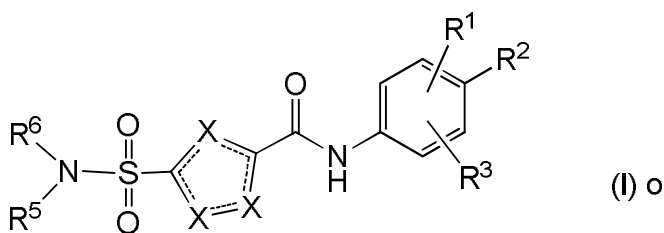


donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , ciclopropilo, CHF_2 , CH_2F y CF_3 y los otros sustituyentes son como se definen en la presente memoria descriptiva.

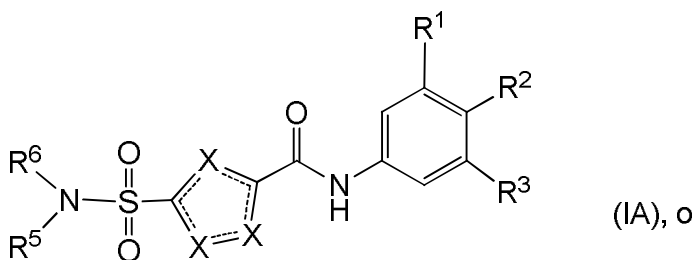
10

En otra realización, se proporcionan los compuestos de conformidad con las fórmulas (I), (II) o (II) o un estereoisómero o forma tautomérica de estos.

15



20



25

donde:

una X es S y las otras dos X representan CR^4 ;

R^2 es fluoro o hidrógeno;

R^1 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CHF_2 , CH_2F , CF_3 , -CN y metilo;

30

Un R^4 es hidrógeno y el otro R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_3 , ciclopropilo, CHF_2 , CH_2F y CF_3 ;

R^5 es hidrógeno;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alquilo $C_1-C_3-R^7$ y un anillo saturado de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y N, donde dicho anillo saturado de 3 a 7 miembros o alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, OH, CF_3 y alquilo C_1-C_4 ;

R^7 es un anillo saturado de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S y N, o $C(=O)-R^8$;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en alcoxi C_1-C_3 y $-NH_2$;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de estos.

Otra realización de la presente invención se relaciona con aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de estos como se menciona en una de las otras realizaciones donde se aplica una o más de las siguientes restricciones:

- a) R^1 se selecciona de flúor o metilo.
- b) al menos 2 de R^1 y R^2 y R^3 son halógeno. En otra realización, R^1 es metilo y R^2 es fluoro.
- c) R^6 es un alquilo C_1 - C_6 ramificado opcionalmente sustituido con uno o más de fluoro.
- d) R^6 contiene un anillo saturado de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno, preferentemente R^6 es un anillo saturado de 4 o 5 miembros que contiene un oxígeno.

Dentro del alcance de la invención, se prevén otras combinaciones de cualquiera de las sub-realizaciones o realizaciones preferidas.

Los compuestos preferidos de conformidad con la invención son compuestos o un estereoisómero o una forma tautomérica con una fórmula seleccionada de la tabla 1.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se especifica en la presente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una cantidad profilácticamente efectiva en este contexto es una cantidad suficiente para evitar la infección por VHB en individuos con riesgo de infectarse. Una cantidad terapéuticamente efectiva en este contexto es una cantidad suficiente para estabilizar la infección por VHB, para reducir la infección por VHB, o para erradicar la infección por VHB, en individuos infectados. En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un proceso para preparar una composición farmacéutica como se especifica en la presente, que comprende mezclar un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), como se especifica en la presente.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de estos pueden formularse en varias formas farmacéuticas a los efectos de la administración. Como composiciones adecuadas se pueden citar todas las composiciones generalmente empleadas para los fármacos de administración sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad efectiva de un compuesto particular, opcionalmente en la forma de sal de adición, como ingrediente activo con una mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde el vehículo puede tener varias formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se desean en dosificaciones por unidad adecuadas, particularmente, para la administración oral, rectal, percutánea, o parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico usual como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Dada su fácil administración, las cápsulas y los comprimidos representan las formas de dosificación por unidad oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo comprenderá agua estéril, al menos en gran medida, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables. En dicho caso, el vehículo comprende solución salina, solución glucosa o una mezcla de solución salina y glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en donde se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares.

También se incluyen las preparaciones sólidas que se pretende convertir, poco después de su uso en preparaciones líquidas. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente para mejorar la penetración y/o un agente humectante adecuado opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, cuyos aditivos no causan un efecto dañino significativo en la piel. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por inhalación oral o insuflación en la forma de una solución, una suspensión o polvo seco utilizando un sistema de administración conocido en la técnica.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en forma de dosis por unidad para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La forma de dosificación por unidad como se utiliza en la presente se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Los ejemplos de dichas formas de dosificación por unidad son comprimidos (incluso comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, supositorios, bolsas de polvo, obleas, soluciones inyectables o suspensiones y similares y múltiples segregados de estos.

Los compuestos de fórmula (I) son activos como inhibidores del ciclo de réplica del VHB y pueden utilizarse en el tratamiento y en la profilaxis de la infección por VHB o enfermedades asociadas con el VHB. Estas últimas incluyen fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis que derivan en cirrosis, enfermedad hepática en etapa terminal y

carcinoma hepatocelular.

5 Debido a sus propiedades antivirales, particularmente sus propiedades anti-VHB, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de estos, son útiles en la inhibición del ciclo de réplica del VHB, en particular en el tratamiento de animales de sangre caliente, en particular seres humanos, infectados con VHB, y para la profilaxis de las infecciones por VHB.

Los compuestos de fórmula (I), como se especifica en la presente, pueden utilizarse como un medicamento, en particular un medicamento para tratar o prevenir la infección por VHB. Dicho uso como un medicamento comprende la administración sistémica a individuos infectados con VHB o a individuos susceptibles de infección por VHB de una cantidad efectiva para combatir los trastornos asociados con la infección por VHB o una cantidad efectiva para evitar la infección por VHB.

10 La presente invención también se relaciona con el uso de los presentes compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección por VHB.

En general, se contempla que una cantidad diaria efectiva antiviral oscilaría entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 50 mg/kg, o aproximadamente 0.01 y aproximadamente 30 mg/kg en peso corporal. Puede ser adecuado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis en intervalos adecuados durante el día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación por unidad, por ejemplo, que contienen aproximadamente entre 1 y aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 1 y aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 1 y aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 2 y aproximadamente 50 mg de ingrediente activo por forma de dosificación por unidad.

15 La presente invención se refiere a combinaciones de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de este, como se especifica en la presente con otros agentes anti-VHB. El término "combinación" puede relacionarse con un producto o kit que contiene (a) un compuesto de fórmula (I) como se especificó anteriormente, y (b) al menos otro compuesto capaz de tratar la infección por VHB (designada en la presente agente anti-VHB), como una preparación combinada para el uso simultáneo, independiente o secuencial en el tratamiento de infecciones por VHB. En una realización, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de este, con al menos un agente anti-VHB. En una realización particular, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de este con al menos dos agentes anti-VHB. En una realización particular, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula (I) o un subgrupo de este con al menos tres agentes anti-VHB. En una realización particular, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula (I) o un subgrupo de este con al menos cuatro agentes anti-VHB.

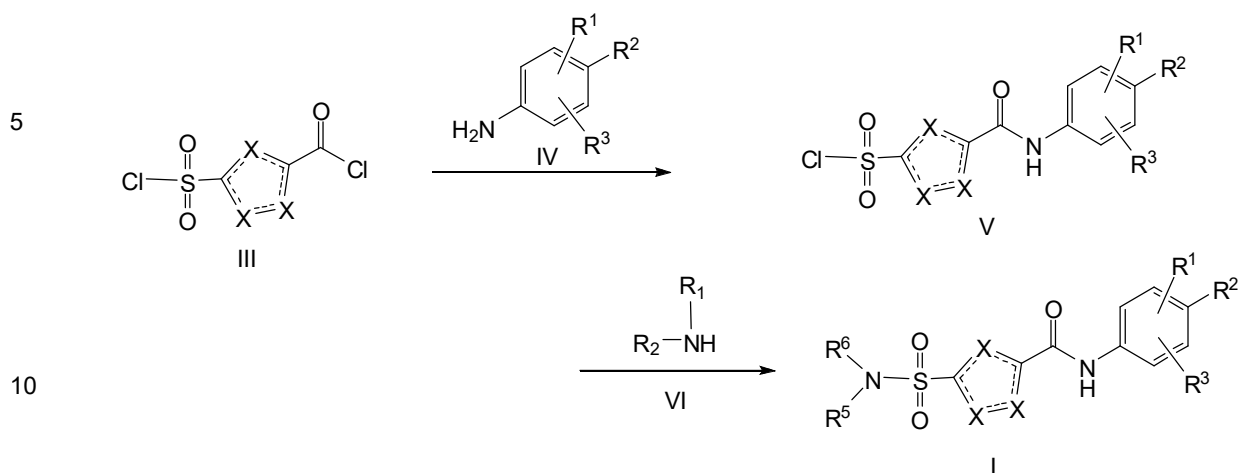
20 La combinación de agentes anti-VHB previamente conocidos como el interferón- α (IFN- α), pegilado interferón- α , 3TC, adefovir o una combinación de estos y un compuesto de fórmula (I) o un subgrupo de este, puede utilizarse como medicamento en una terapia de combinación.

Síntesis genérica:

25 Los sustituyentes en la sección de síntesis general pretenden incluir cualquier sustituyente o especie reactiva que es adecuada para la transformación en cualquier sustituyente de conformidad con la presente invención sin constituir una carga para el entendido en la técnica.

Una síntesis posible del compuesto de fórmula general (I) se describe en el esquema 1 y 2. Un cloruro de ácido carboxílico de la fórmula general (III) (por ejemplo, sintetizada, de conformidad con el proceso químico del compuesto 1 o 2 o como se describe para la síntesis de cloruro de 5-clorosulfonil-2-metil-tiofeno-3-carbonilo) se puede hacer reaccionar selectivamente con una anilina de fórmula general (IV), por ejemplo mediante la adición lenta de anilina IV en una solución de reflujo del compuesto III en tolueno, lo que resulta en compuesto V. La funcionalidad del cloruro de ácido sulfónico remanente en el compuesto V reacciona con una amina de fórmula general (VI), lo que resulta en un compuesto de fórmula general (I).

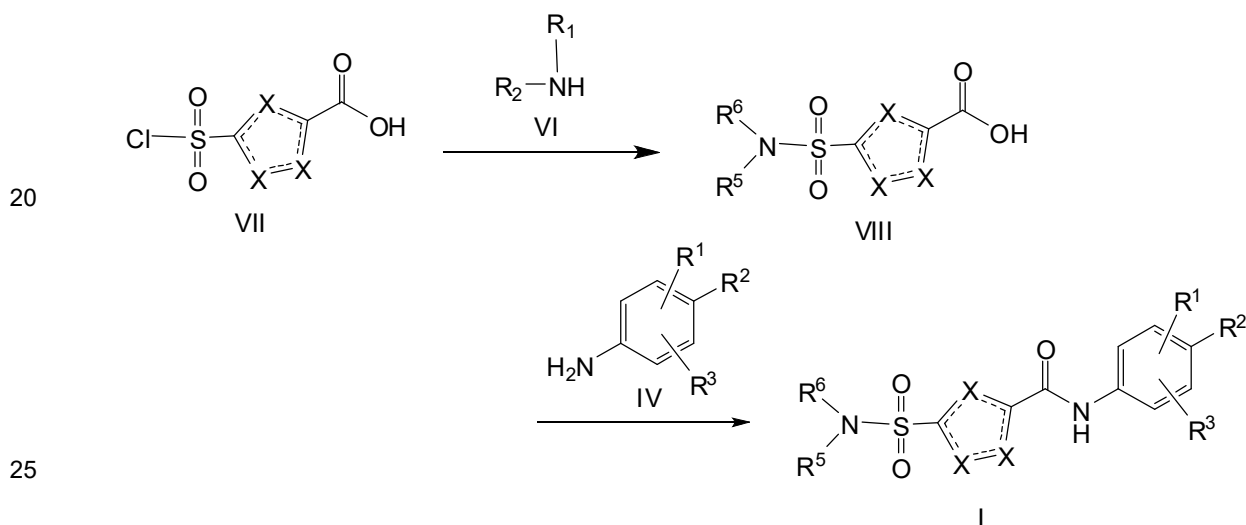
30



Esquema 1

15

Alternativamente, se podría obtener un compuesto de fórmula general (I) como se describe en el Esquema 2. En este caso, el cloruro de ácido sulfónico VII (por ejemplo, sintetizado de conformidad con el proceso químico del compuesto 2 o como se describe para ácido 5-clorosulfonil-2-metil-tiofeno-3-carboxílico) se hace reaccionar con una amina de fórmula general (VI), por ejemplo, en un disolvente orgánico como CH_2Cl_2 en presencia de una base orgánica como trietilamina o DIPEA. El compuesto VIII formado se acopla con anilina de fórmula general (IV) en presencia de un reactivo activador como por ejemplo HATU y una base orgánica como trietilamina o DIPEA.



Esquema 2

Métodos de LCMS – procedimiento general

30

Se realizó la medición de la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) usando una bomba LC, una matriz de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna como se especifica en los métodos respectivos. De ser necesario, se incluyeron detectores adicionales (véase la tabla de métodos a continuación). El flujo de la columna se incluyó en el espectrómetro de masas (MS) que se configuró con una fuente de iones a presión atmosférica. Un entendido en la técnica tiene conocimiento sobre la configuración de los parámetros de ajuste (por ejemplo, rango de escaneo, tiempo de permanencia, etc.), para obtener los iones permitiendo la identificación del peso molecular (MW) monoisotópico nominal del compuesto. La adquisición de datos se realizó con el software adecuado.

Los compuestos se describen mediante tiempos de retención experimental (R_t) e iones. Si no se especifica de manera diferente en la tabla de datos, el ion molecular informado corresponde a la (molécula protonada) $[\text{M}+\text{H}]^+$ y/o (molécula desprotonada) $[\text{M}-\text{H}]^-$. En caso de que el compuesto no sea directamente ionizable, se especifica el tipo de aducto (es decir, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$, etc...). Todos los resultados se obtuvieron con incertidumbres experimentales que suelen estar asociadas con el método utilizado.

En adelante, "SQD" significa detector cuadrúpulo simple, "MSD" detector selectivo de masas, "RT", temperatura ambiente, "BEH", híbrido de etilsiloxano/sílice en puente, "DAD" detector de la matriz de diodos, "HSS" sílice de alta

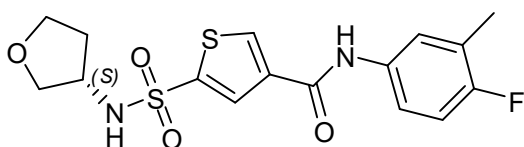
ES 2 695 182 T3

resistencia, "Q-ToF" espectrometría de masa de tiempo de vuelo cuadrúpolo, "CLND", detector de quimioluminiscencia de nitrógeno, "ELSD" detector evaporativo de dispersión de luz, métodos LCMS (flujo expresado en mL/min; temperatura de columna (T) en °C; tiempo de ejecución en minutos).

Método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ---- Col T	Tiempo de ejecución
A	Waters: Acquity® UPLC® DAD SQD	Waters : HSS T3 (1.8µm, 2.1*100mm)	A: 10mM CH ₃ COONH 4 en 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	De 100% A al 5% A en 2.10min, al 0% A en 0.90min, al 5% A en 0.5min	0.8 ----- 55	3.5
B	Waters: Acquity® UPLC® DAD SQD	Waters : BEH C18 (1.7µm, 2.1*50mm)	A: 10mM CH ₃ COONH 4 en 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	De 95% A al 5% A en 1.3 min, retención durante 0.7 min.	0.8 ----- 55	2
C	Agilent: 1100/1200 -DAD MSD	Agilent: TC- C18 (5µm, 2.1x50mm)	A: CF ₃ COOH 0.1% en agua, B: CF ₃ COOH 0.05% en CH ₃ CN	100% A durante 1min, al 40% A en 4min, al 15% A en 2.5min, nuevamente al 100% A en 2min.	0.8 ----- 50	10.5
D	Agilent: 1100/1200 -DAD MSD	Agilent: TC- C18 (5µm, 2.1x50mm)	A: CF ₃ COOH 0.1% en agua, B: CF ₃ COOH 0.05% en CH ₃ CN	90% A durante 0.8min, al 20% A en 3.7min, retención durante 3min, nuevamente al 90% A en 2min.	0.8	10.5
E	Agilent 1100- UV 220nm	YMC-PACK ODS-AQ, 50x2.0mm 5µm	A: 0.1% TFA en H ₂ O B: 0.05 TFA en CH ₃ CN	100% A retención durante 1min del 100% A al 40% A en 4 min, retención durante 2.5 min, al 100% A en 0.5 min retención durante 2min.	0.8 ----- 50	10.0
F	Agilent 1100- UV 220nm	YMC-PACK ODS-AQ, 50x2.0mm 5µm	A: 0.1% TFA en H ₂ O B: 0.05 TFA en CH ₃ CN	90% A retención durante 0.8 min del 90% A al 20% A en 3.7 min, retención durante 3 min, al 90% A en 0.5 min retención durante 2min.	0.8 ----- 50	10.0
G	Agilent: 1100/1200 -DAD MSD	Waters: XBridge™ Shield RP18 (5µm, 2.1x50mm)	A: NH ₄ OH 0.05% en agua, B: CH ₃ CN	100% A durante 1min, al 40% A en 4min, retención durante 2.5min, nuevamente al 100% A en 2min.	0.8 ----- 40	10.5

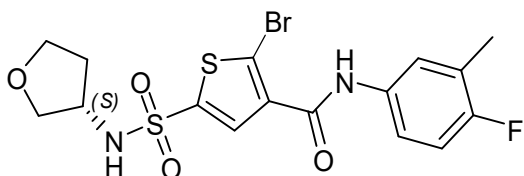
Método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ---- Col T	Tiempo de ejecución
H	Agilent: 1100/1200 -DAD y MSD	Agilent: TC- C18 (5µm, 2.1x50mm)	A: CF ₃ COOH 0.1% en agua, B: CF ₃ COOH 0.05% en CH ₃ CN	100% A durante 1min, al 40% A en 4min, al 15% A en 2.5min, nuevamente al 100% A en 2min.	0.8 ----- 50	10.5

Compuesto 1: N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida



Una solución de cloruro de oxalilo (4670 mg, 36.8 mmol) en diclorometano (20 mL) se agregó a ácido 5-(clorosulfonil)-3-tiofenocarboxílico (1668 mg, 7.36 mmol) y DMF (0.05 equiv) en diclorometano (50 mL) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para producir cloruro de 5-clorosulfoniltiofeno-3-carbonilo como una resina amarilla (1845 mg) que se utilizó como tal en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8.29 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.69 (d, J=1.0 Hz, 1 H). Se agregó 4-fluoro-3-metilaniлина (939 mg, 7.51 mmol) disuelta en tolueno (10 mL) por goteo a una solución de cloruro de 5-clorosulfoniltiofeno-3-carbonilo (1.84 g, 7.51mmol) en tolueno (50 mL) a reflujo durante 5 minutos. La mezcla de reacción se sometió a reflujo 45 minutos y posteriormente se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Una solución de p-toluenosulfonato de (S)-(-)-3-aminotetrahydrofurano (2141 mg, 8.26 mmol) y DIPEA (3.75 mL, 21.8 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se lavó con HCl 1M (100 mL). Un precipitado púrpura claro se filtró. Las capas se separaron y la capa de agua se extrajo con diclorometano (150 mL). Las capas orgánicas se lavaron con HCl 1M (2 x), agua, solución de NaHCO₃ (150 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de 5 a 10% de CH₃OH en diclorometano. El residuo obtenido se volvió a purificar utilizando un gradiente de 25 a 100% de EtOAc. Las fracciones del producto se concentraron y se secaron para producir compuesto 1 como un polvo blanco (1431 mg). Método A; Rt: 1.52 min. m/z : 385.0 (M+H)⁺ Masa exacta: 384.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65 - 1.73 (m, 1 H), 1.95 - 2.04 (m, 1 H), 2.24 (d, J=1.6 Hz, 3 H), 3.44 (dd, J=8.9, 4.4 Hz, 1 H), 3.62 (td, J=8.1, 5.8 Hz, 1 H), 3.67 - 3.77 (m, 2 H), 3.80 - 3.88 (m, 1 H), 7.13 (t, J=9.3 Hz, 1 H), 7.56 (ddd, J=8.8, 4.5, 2.8 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=7.3, 2.4 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.62 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 10.22 (s, 1 H).

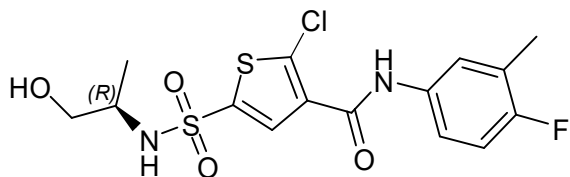
Compuesto 2: 2-bromo-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida



Síntesis de ácido 2-bromo-5-clorosulfonil-tiofeno-3-carboxílico: ácido 2-bromo-3-tiofenocarboxílico (5000 mg, 24.15 mmol) se disolvió en porciones en ácido clorosulfónico (8 mL) en un tubo de microondas y se calentó a 95°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se agregó cuidadosamente por goteo a, hielo/agua (300 mL) en mezcla y se agitó durante 5 minutos. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 50°C, para producir ácido 2-bromo-5-clorosulfonil-tiofeno-3- carboxílico como un polvo beige (5856 mg). Compuesto 2 se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto 1, a partir de ácido 2-bromo-5-clorosulfonil-tiofeno-3- carboxílico en lugar de ácido 5-(clorosulfonil)-3-tiofenocarboxílico. Después del procesamiento, el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice mediante gradiente de elución con 10 a 100 % de EtOAc en heptanos. El sólido obtenido se recrystalizó mediante la adición agua a una solución caliente de compuesto en bruto 2 (11.4 g) en metanol (200 mL). Después de la filtración y el secado al vacío a 50°C, se obtuvo compuesto 2 como un polvo beige (9850 mg). Método B; Rt: 0.98 min. m/z : 482.0 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 464.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65 - 1.78 (m, 1 H), 1.96 - 2.10 (m, 1 H), 2.24 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.46 (dd, J=9.0, 4.2 Hz, 1 H), 3.63 (td, J=8.1, 5.7 Hz, 1 H), 3.69 - 3.78 (m, 2 H), 3.81 - 3.91 (m, 1 H), 7.13 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.51 (dt, J=7.6, 4.0 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J=6.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.42 (d, J=6.2 Hz, 1 H), 10.38 (s, 1 H).

Compuesto 3: 2-cloro-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-[(1R)-2-hidroxi-1-metil-etil]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida

5

Síntesis de cloruro de 5-cloro-4-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]tiofeno-2-sulfonilo.

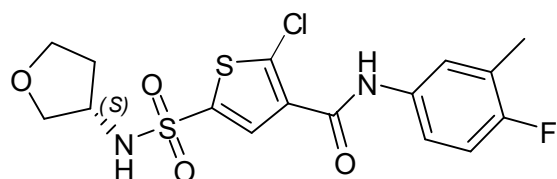
10

Se agregó 4-fluoro-3-metilanilina (2460 mg, 19.6 mmol) disuelta en tolueno (5 mL) por goteo a una solución de cloruro de 2-cloro-5-clorosulfonil-tiofeno-3-carbonilo (preparado a partir de ácido 2-cloro-5-clorosulfonil-tiofeno-3-carboxílico de manera similar a la descrita para la síntesis de cloruro de 5-clorosulfonil-tiofeno-3-carbonilo a partir de ácido 5-(clorosulfonil)-3-tiofenocarboxílico, 5492 mg, 19.6 mmol) en tolueno (25 mL) a reflujo durante 5 minutos. La mezcla de reacción se sometió a reflujo 30 minutos y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el precipitado formado se filtró y los sólidos se secaron al vacío a 55°C, lo que resultó en cloruro de 5-cloro-4-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]tiofeno-2-sulfonilo (5.94 g) como un polvo blanco. Método B; Rt: 1.18 min. m/z : 365.9 (M-H)⁻ Masa exacta: 366.9. Se agregaron cloruro de 5-cloro-4-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]tiofeno-2-sulfonilo (500 mg, 1.36 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (5 mL) y D-alaninal (125 mg, 1.63 mmol) y base de Hunig (0.679 mL, 3.94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se lavó con HCl 1M (15 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo marrón pegajoso que se sonicó en CH₂Cl₂ (5 mL) y el sólido blanco se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ (3 mL) y se secó al vacío a 50°C, lo que resultó en el compuesto **3** como un sólido blanco (351 mg). Método B; Rt: 0.91 min. m/z : 424.0 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 406.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.01 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 2.24 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.12 - 3.39 (m, 3 H), 4.77 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 7.13 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.46 - 7.55 (m, 1 H), 7.62 (dd, J=6.9, 2.1 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.05 (d a, J=6.4 Hz, 1 H), 10.37 (s a, 1 H).

15

Compuesto 4: 2-cloro-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida

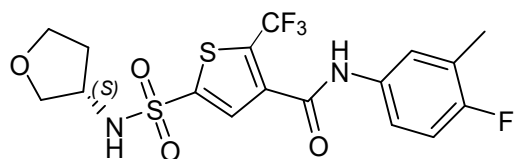
20



25

Se agregaron cloruro de 5-cloro-4-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]tiofeno-2-sulfonilo disuelto en CH₂Cl₂ (20 mL) y p-toluenosulfonato de (S)-(-)-3-aminotetrahidrofurano (1.94 g, 7.47 mmol) y base de Hunig (3.39 mL, 19.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se lavó con HCl (2 x 40 mL, 1M). Ambas capas se filtraron y el sólido obtenido se lavó con agua (10 mL) y CH₂Cl₂ (10 mL) y se secó durante la noche al vacío a 50°C lo que resultó en el compuesto **4** como un sólido blanco (739 mg). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite marrón pegajoso que se sonicó en CH₂Cl₂ (5 mL) y el sólido resultante blanco se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ y se secó al vacío a 50°C, lo que resultó en más compuesto **4** (873 mg) como un sólido blanco. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó adicionalmente utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano del 10 al 100%), lo que resultó en más compuesto **4** (830 mg) como un polvo blanco. Método B; Rt: 0.97 min. m/z : 416.9 (M-H)⁻ Masa exacta: 418.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.66 - 1.77 (m, 1 H), 1.98 - 2.10 (m, 1 H), 2.24 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 3.46 (dd, J=9.1, 4.2 Hz, 1 H), 3.63 (td, J=8.1, 5.7 Hz, 1 H), 3.70 - 3.76 (m, 2 H), 3.81 - 3.91 (m, 1 H), 7.13 (t, J=9.3 Hz, 1 H), 7.45 - 7.55 (m, 1 H), 7.61 (dd, J=7.3, 2.4 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 10.38 (s, 1 H). [α]_D²⁰: +5 ° (c 0.44 p/v %, MeOH), DSC: De 30 a 300 °C a 10°C/min, pico: 150 °C.

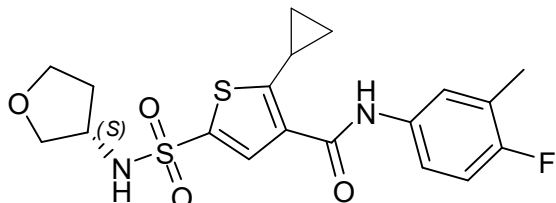
30

Compuesto 5: N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]sulfamoil]-2-(trifluorometil)tiofeno-3-carboxamida

Compuesto **2** (1000 mg, 2.16 mmol) se disolvió en una mezcla de DMF (25 mL) y N-metilmorfolina (1.23 mL, 11.2 mmol) que contenía yoduro de cobre(I) (448 mg, 2.35 mmol) y metil éster del ácido 2,2-difluoro-2-fluorosulfonilacético (2073 mg, 10.8 mmol). Después de calentarse a 70°C, agitando vigorosamente, durante 2 horas, la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción. La mezcla se almacenó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua (3 x 50 mL). Los sólidos se purificaron utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en

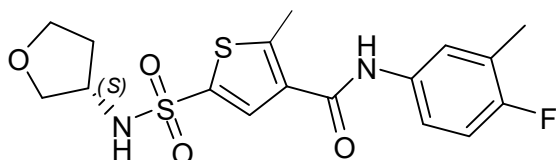
heptano del 10 al 100%). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para mantener 50 mL del disolvente. El precipitado formado se filtró y se lavó con éter de petróleo, lo que resultó en el compuesto **5** (168 mg) como un sólido blanco después de secarse al vacío a 50°C. Método B; Rt: 1.03 min. m/z : 470.1 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 452.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.68 - 1.79 (m, 1 H), 2.00 - 2.14 (m, 1 H), 2.24 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 3.48 (dd, J=9.0, 4.2 Hz, 1 H), 3.64 (td, J=8.1, 5.9 Hz, 1 H), 3.70 - 3.80 (m, 2 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 7.14 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.44 - 7.52 (m, 1 H), 7.61 (dd, J=7.0, 2.2 Hz, 1 H), 8.09 - 8.13 (m, 1 H), 8.66 (s a, 1 H), 10.60 (s a, 1 H).

Compuesto 6: 2-ciclopropil-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-[[3(S)-tetrahidrofurano-3-il]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida



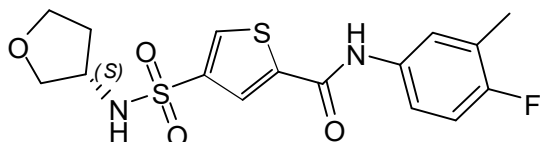
Un tubo para microondas de 10 mL se cargó con una barra agitadora, trifluoroborato de ciclopropilo de potasio (191 mg, 1.29 mmol), compuesto **4** (300 mg, 0.716 mmol), agua (388 µL, 21.5 mmol) y 1,2-dimetoxietano (3.72 mL, 35.8 mmol) y se insufló gas nitrógeno durante 10 minutos. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron juntos carbonato de cesio (16.2 mg, 0.0716 mmol), acetato de paladio (II) (16.2 mg, 0.0716 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (41.1 mg, 0.115 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se insufló gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos, se agregaron acetato de paladio (II) (16.2 mg, 0.0716 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (41.1 mg, 0.115 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 140°C en el horno de microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL). Se separó la capa orgánica y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio y agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar un residuo marrón. El residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano del 10 al 100%) para proporcionar el compuesto en bruto **6** como un sólido blanquecino. Compuesto en bruto **6** se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL) y heptano (50 mL) se agregó. La solución se evaporó hasta que quedaron 50 mL de disolvente. El precipitado blanco que se formó se filtró y se lavó con éter de petróleo (2 x 10 mL) lo que resultó en el compuesto **6** un polvo blanco (174 mg) después de secarse al vacío a 50°C. Método B; Rt: 1.00 min. m/z : 442.1 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 424.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.73 - 0.82 (m, 2 H), 1.17 - 1.26 (m, 2 H), 1.63 - 1.74 (m, 1 H), 1.94 - 2.06 (m, 1 H), 2.23 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 3.42 (dd, J=9.0, 4.4 Hz, 1 H), 3.62 (td, J=8.1, 5.9 Hz, 1 H), 3.67 - 3.76 (m, 2 H), 3.76 - 3.84 (m, 1 H), 7.11 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 1 H), 7.64 (dd, J=7.0, 2.2 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.18 (s a, 1 H), 10.15 (s, 1 H).

Compuesto 7: N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-metil-5-[[3(S)-tetrahidrofurano-3-il]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida



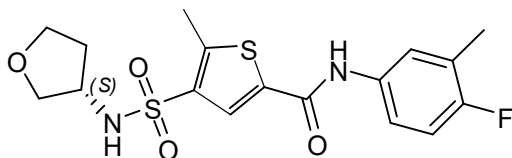
Se insufló nitrógeno a través de una mezcla de compuesto **2** (830 mg, 1.79 mmol) trimetilboroxina (50% en THF, 5.37 mmol), carbonato de cesio (1751 mg, 5.37 mmol) en DME (12 mL) durante 5 minutos. Se agregó complejo de diclorometano y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (147 mg, 0.179 mmol) y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación de microondas a 150°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se repartió entre diclorometano (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente del 10 al 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y se secaron al vacío durante la noche a 50°C para producir compuesto **7** como un polvo beige (208 mg). Método A; Rt: 1.68 min. m/z : 398.9 (M+H)⁺ Masa exacta: 398.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65 - 1.76 (m, 1 H), 1.94 - 2.06 (m, 1 H), 2.23 (d, J=1.1 Hz, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 3.44 (dd, J=8.9, 4.3 Hz, 1 H), 3.62 (td, J=8.1, 5.9 Hz, 1 H), 3.67 - 3.86 (m, 3 H), 7.11 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.52 (dt, J=7.6, 4.0 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J=6.9, 2.1 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.21 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 10.12 (s, 1 H).

Compuesto 8: N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-4-[[3(S)-tetrahidrofurano-3-il]sulfamoil]tiofeno-2-carboxamida



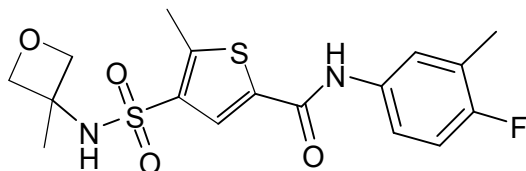
5 El compuesto **8** se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto **1**, a partir de ácido 4-clorosulfoniltiofeno-2-carboxílico (comercializado por Enamina, EN300-40927) en lugar de ácido 5-(clorosulfonil)-3-tiofenocarboxílico. Después del procesamiento, el residuo obtenido que contenía compuesto **8**, se cristalizó a partir de iPrOH caliente (100 mL) mediante la adición lenta de agua y agitación durante la noche. Los cristales púrpuras oscuro se filtraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice sobre sílice utilizando un gradiente del 20 al 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y se secaron al vacío a 60°C para producir compuesto **8** como un polvo beige (352.7 mg). Método A; Rt: 1.62 min. m/z : 385.0 (M+H)⁺ Masa exacta: 384.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.61 - 1.73 (m, 1 H), 1.93 - 2.05 (m, 1 H), 2.24 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.40 (dd, J=8.9, 4.5 Hz, 1 H), 3.62 (td, J=8.0, 5.9 Hz, 1 H), 3.67 - 3.76 (m, 2 H), 3.77 - 3.86 (m, 1 H), 7.14 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.50 - 7.58 (m, 1 H), 7.63 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 10.47 (s, 1 H).

10 Compuesto 9: N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]sulfamoil]tiofeno-2-carboxamida



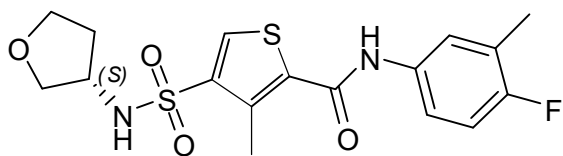
15 El compuesto **9** se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto **1**, a partir de ácido 4-clorosulfonil-5-metil-tiofeno-2-carboxílico (comercializado por Enamina, EN300-69759) en lugar de ácido 5-(clorosulfonil)-3-tiofenocarboxílico. Los extractos volátiles de la mezcla de reacción se eliminaron bajo presión reducida y el residuo obtenido que contenía compuesto **9** se purificó sobre sílice mediante gradiente de elución con un gradiente de heptano a EtOAc. Las fracciones del producto se evaporaron a sequedad, lo que resultó en el compuesto **9** como un polvo (389 mg). Método B; Rt: 0.94 min. m/z : 397.0 (M-H) Masa exacta: 398.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.61 - 1.74 (m, 1 H), 1.92 - 2.04 (m, 1 H), 2.24 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 3.41 (dd, J=9.0, 4.6 Hz, 1 H), 3.62 (td, J=8.1, 6.1 Hz, 1 H), 3.66 - 3.76 (m, 2 H), 3.76 - 3.85 (m, 1 H), 7.12 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 1 H), 7.63 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 10.39 (s, 1 H).

20 Compuesto 10: N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]tiofeno-2-carboxamida



25 El compuesto **10** se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto **9**, utilizando cloruro de 3-metil-3-oxetanhidroamina (1:1) en lugar de p-toluenosulfonato de (S)-(-)-3-aminotetrahidrofurano, lo que resultó en el compuesto **10** (420 mg) como un polvo. Método B; Rt: 0.95 min. m/z : 416.2 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 398.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.49 (s, 3 H), 2.24 (d, J=1.6 Hz, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 4.19 (d, J=6.5 Hz, 2 H), 4.63 (d, J=6.5 Hz, 2 H), 7.12 (t, J=9.3 Hz, 1 H), 7.55 (ddd, J=8.8, 4.5, 2.8 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J=7.1, 2.6 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 10.38 (s, 1 H).

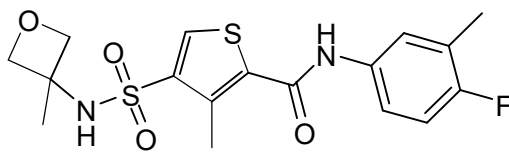
30 Compuesto 11: N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-metil-4-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]sulfamoil]tiofeno-2-carboxamida



El compuesto **11** se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto **9**, a partir de ácido 4-clorosulfonil-3-metil-tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido 4-clorosulfonil-5-metil-tiofeno-2-carboxílico, lo que resultó en el compuesto **11** (523 mg). Método B; Rt: 0.90 min. m/z : 416.3 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 398.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65 - 1.76 (m, 1 H), 1.91 - 2.03 (m, 1 H), 2.23 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 3.42 (dd, J=8.9, 4.5 Hz, 1 H), 3.57 - 3.69 (m, 2 H), 3.70-3.80 (m, 2 H), 7.12 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.58 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 10.27 (s, 1 H).

Compuesto 12: N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]tiofeno-2-carboxamida

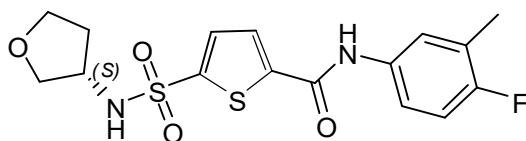
5



El compuesto **12** se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto **11**, utilizando cloruro de 3-metil-3-oxetanhidroamina (1:1) en lugar de p-toluenosulfonato de (S)-(-)-3-aminotetrahidrofurano, lo que resultó en el compuesto **12** (462 mg). Método B; Rt: 0.91 min. m/z : 416.3 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 398.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 4.18 (d, J=6.1 Hz, 2 H), 4.63 (d, J=6.1 Hz, 2 H), 7.12 (t, J=9.3 Hz, 1 H), 7.49 (ddd, J=8.8, 4.3, 2.6 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J=6.9, 2.4 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 10.28 (s, 1 H).

Compuesto 13: N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]sulfamoil]tiofeno-2-carboxamida

10



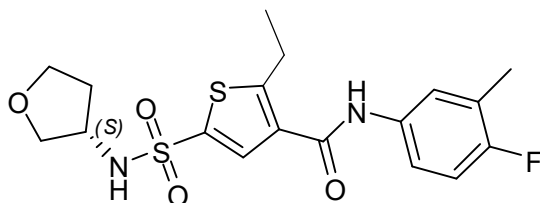
El compuesto **13** se sintetizó de manera similar a la descrita para el compuesto **1**, a partir de ácido 5-(clorosulfonyl)-2-tiofenocarboxílico (comercializado por Enamina: EN300-95666) en lugar de ácido 5-(clorosulfonyl)-3-tiofenocarboxílico. Después de eliminar los extractos volátiles de la mezcla de reacción, se agregó CH₂Cl₂ (150 mL) y la mezcla se lavó con HCl 1 M (2 x 150 mL) y agua (1 x 150 mL). El compuesto **13** precipitó de la capa orgánica y se filtró. El compuesto **13** se recristalizó mediante la adición lenta de H₂O a una solución en metanol (50 mL). Los cristales se filtraron y se secaron al vacío a 50°C para producir compuesto **13** (781 mg) como un polvo gris claro. Método A; Rt: 1.64 min. m/z : 401.9 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 384.1.

15

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.62 - 1.74 (m, 1 H), 1.93 - 2.05 (m, 1 H), 2.25 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.42 (dd, J=8.9, 4.3 Hz, 1 H), 3.62 (td, J=8.1, 5.7 Hz, 1 H), 3.66 - 3.78 (m, 2 H), 3.80 - 3.91 (m, 1 H), 7.15 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 1 H), 7.62 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H).

Compuesto 14: 2-etil-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida

20



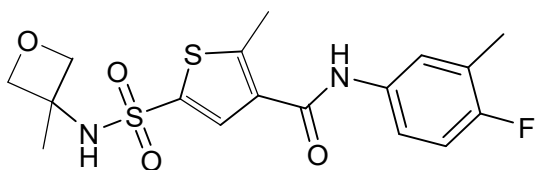
25

Se insufló nitrógeno a través de compuesto **4** (1362 mg, 3.25 mmol), tetraetilestaño (0.993 mL, 4.88 mmol), DMF (10 mL) durante 5 minutos. Se agregó complejo de diclorometano y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) (390 mg, 0.477 mmol) y la mezcla de reacción se calentó mediante irradiación de microondas a 140°C durante 30 minutos. A temperatura ambiente, se insufló nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos, se agregaron butildi-1-adamantilfosfina (187 mg, 0.52 mmol) y acetato de paladio(II) (73.7 mg, 0.325 mmol) y la mezcla de reacción se calentó adicionalmente mediante irradiación de microondas a 140°C durante 30 minutos y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (150 mL). La mezcla se filtró y se extrajo con éter dietílico (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío, lo que resultó en un residuo oscuro pegajoso. La capa de agua se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) y acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para proporcionar un líquido púrpura que se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano del 10 al 100%). Las fracciones deseadas se evaporaron al vacío hasta que quedó ~20 mL del disolvente. Los sólidos que se formaron se filtraron, se lavaron con éter de petróleo y se secaron al vacío a 50°C lo que resultó en el compuesto **14** como un sólido blanco (111 mg). Método B; Rt: 1.00 min. m/z : 430.1 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 412.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.27 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.65 - 1.76 (m, 1 H), 1.94 - 2.08 (m, 1 H), 2.23 (d, J=1.3 Hz, 3 H), 3.18 (c, J=7.5 Hz, 2 H), 3.44 (dd, J=9.0, 4.4 Hz, 1 H), 3.62 (td, J=8.1, 5.8 Hz, 1 H), 3.67 - 3.77 (m, 2 H), 3.77 - 3.87 (m, 1 H), 7.11 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.48 - 7.56 (m, 1 H), 7.63 (dd, J=6.9, 2.1 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.21 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 10.15 (s, 1 H).

30

Compuesto 15: N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-metil-5-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida

5



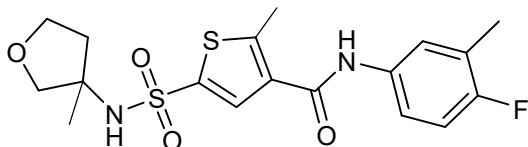
10

15

Se agregó ácido 2-metiltiofeno-3-carboxílico (15 g, 105.5 mmol) en porciones durante un periodo de 15 minutos a ácido clorosulfónico (60 mL) y se agitó 2 horas a 100°C. Esta mezcla se dejó enfriar 15 minutos y se agregó por goteo durante 30 minutos a una mezcla de hielo/agua (1500 mL) y se agitó durante 5 minutos. El precipitado marrón se filtró, se lavó con una buena cantidad de agua y se secó durante el fin de semana en un horno de vacío a 50°C, para producir ácido 5-clorosulfonil-2-metil-tiofeno-3- carboxílico (20.15 g). ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ ppm 2.80 (s, 3 H), 8.15 (s, 1 H). Se suspendió ácido 5-clorosulfonil-2-metiltiofeno-3-carboxílico (20.15 g, 83.72 mmol) en diclorometano (500 mL). Se agregó N,N-dimetilformamida (50 mg) seguido de la adición en porciones de cloruro de oxalilo (35.42 mL, 418.59 mmol) disuelto en diclorometano (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas y se concentró al vacío a 50°C para producir cloruro de 5-clorosulfonil-2-metil-tiofeno-3-carbonilo como un residuo marrón (21.7 g). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2.84 (s, 3 H), 8.31 (s, 1 H). Se agregó 4-fluoro-3-metilnilina (711.6 mg, 5.69 mmol) disuelta en tolueno (10 mL) por goteo a una solución de cloruro de 5-clorosulfonil-2-metil-tiofeno-3-carbonilo (1473.5 mg, 5.69 mmol) en tolueno (90 mL) a reflujo durante 5 minutos. La mezcla se sometió a reflujo durante 60 minutos y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó una solución de cloruro de 3-metil-3-oxetanhidroamina (1:1) (773 mg, 6.25 mmol), diisopropiletilamina (2.84 mL, 16.49 mmol) en diclorometano (20 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (200 mL) y se lavó dos veces con HCl 1M (2 x 300 mL), una vez con agua (300 mL) y una vez con solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente del 20% al 100% de EtOAc en heptanos. Las fracciones del producto se concentraron y el residuo obtenido se cristalizó a partir de EtOAc caliente (200 mL) al agregar heptano. Los cristales blancos se filtraron y se secaron a 50°C al vacío para producir compuesto **15** (805 mg). Método A; Rt: 1.72 min. m/z : 396.9 (M-H) $^-$ Masa exacta: 398.1; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 2.23 (d, $J=1.8$ Hz, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 4.19 (d, $J=6.4$ Hz, 2 H), 4.61 (d, $J=5.9$ Hz, 2 H), 7.11 (t, $J=9.2$ Hz, 1 H), 7.47 - 7.56 (m, 1 H), 7.63 (dd, $J=7.0$, 2.4 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H).

Compuesto 16: N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-metil-5-[(3-metiltetrahidrofurano-3-il)sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida

20



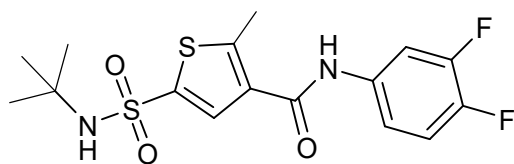
25

30

Se agregó 4-fluoro-3-metilnilina (304.98 mg, 2.44 mmol) disuelto en tolueno (10 mL) por goteo a una solución de cloruro de 5-clorosulfonil-2-metil-tiofeno-3-carbonilo (631.5 mg, 2.44 mmol) en tolueno (90 mL) a reflujo durante un periodo de 5 minutos. La mezcla se sometió a reflujo durante 60 minutos y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó una solución de 3-metiloxolan-3-hidrocloruro de amina (368.9 mg, 2.68 mmol) y diisopropiletilamina (1.22 mL, 7.07 mmol) en diclorometano (8 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (150 mL), se lavó dos veces con HCl 1M (150 mL), una vez con agua (150 mL) y una vez con solución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente del 10% al 100% de EtOAc en heptano. El residuo se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente del 0% al 10% metanol en diclorometano para producir compuesto **16** como una resina blanca. Método A; Rt: 1.78 min. m/z : 410.9 (M-H) $^-$ Masa exacta: 412.1; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31 (s, 3 H), 1.78 (dt, $J=12.7$, 7.6 Hz, 1 H), 2.14 - 2.22 (m, 1 H), 2.23 (d, $J=1.5$ Hz, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 3.40 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 3.67 - 3.81 (m, 3 H), 7.11 (t, $J=9.2$ Hz, 1 H), 7.47 - 7.56 (m, 1 H), 7.63 (dd, $J=7.0$, 2.2 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 10.10 (s, 1 H). Se separó N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-metil-5-[(3-metiltetrahidrofurano-3-il)sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida racémica (366 mg) en sus dos enantiómeros mediante SFC preparativa (Fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm), Fase móvil: CO_2 , MeOH con $i\text{PrNH}_2$ 0.2%), las fracciones deseadas se recogieron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron nuevamente. Posteriormente, esto se secó en un horno de vacío a 50°C durante la noche para producir enantiómero **16a** (166 mg) y enantiómero **16b** (162 mg). Columnas: AD-H 250 mm x 4.6 mm, Flujo: 5 mL/min, Fase móvil: 40 % MeOH (que contenía $i\text{PrNH}_2$ 0.2%) retención 4.0, hasta un 50% en 1 min y retención durante 2.0 min @ 50%, Rt: **16a**: 1.8 min, **16b**: 3.4 min.

Compuesto 17: 5-(terc-butilsulfamoil)-N-(3,4-difluorofenil)-2-metil-tiofeno-3-carboxamida

5

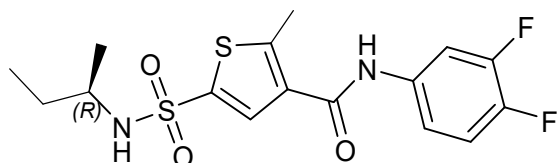


10

Se disolvió cloruro de 5-clorosulfonil-2-metil-tiofeno-3-carbonilo (2.4 g, 9.26 mmol) en tolueno (75 mL) y se sometió a reflujo. Se agregó por goteo 3,4-difluoroanilina (1.2 g, 9.26 mmol) durante 2 minutos. Después de la adición, la reacción se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y el precipitado formado se filtró para producir cloruro de 4-[(3,4-difluorofenil)carbamoi]l-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo (2.1 g). El filtrado se evaporó a sequedad para producir otra partida de cloruro de 4-[(3,4-difluorofenil)carbamoi]l-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo (1.2 g). Esta partida (1.2 g) se disolvió en acetonitrilo (10 mL) y se trató con terc-butilamina (0.98 mL, 9.26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente de heptano a EtOAc para producir compuesto **17** como un polvo blanco (440.5 mg). Método B; Rt: 1.11 min. m/z : 387.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 388.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (s, 9 H), 2.70 (s, 3 H), 7.36 - 7.46 (m, 1 H), 7.46 - 7.51 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.87 (ddd, J=13.3, 7.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 10.32 (s, 1 H).

Compuesto 18: N-(3,4-difluorofenil)-2-metil-5-[(1R)-1-metilpropil]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida

15



20

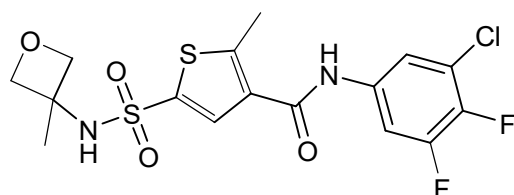
Se disolvió cloruro de 4-[(3,4-difluorofenil)carbamoi]l-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo (500 mg, 1.29 mmol) en acetonitrilo (10 mL) junto con (R)-(-)-2-aminobutano (169.3 mg, 2.32 mmol) y diisopropiletilamina (1.2 mL, 6.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano a EtOAc. Las fracciones obtenidas se purificaron nuevamente sobre gel de sílice utilizando un gradiente de heptano a EtOAc para producir compuesto **18** como un polvo blanco (225 mg). Método B; Rt: 1.11 min. m/z : 387.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 388.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.77 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 0.98 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.37 (quin, J=7.2 Hz, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 3.12 - 3.23 (m, 1 H), 7.36 - 7.46 (m, 1 H), 7.46 - 7.52 (m, 1 H), 7.78 - 7.92 (m, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 10.32 (s, 1 H).

Síntesis de 3-cloro-4,5-difluoro-anilina

25

Se disolvió ácido 3-cloro-4,5-difluorobenzoico (1011 mg, 52.5 mmol) en alcohol terc-butílico (200 mL). Se agregó trietilamina (8 mL, 57.8 mmol) seguido de difenilfosforil azida (14.74 g, 53.6 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice utilizando un gradiente del 10 al 100% de EtOAc en heptano y nuevamente con CH₂Cl₂ 10% en heptano a CH₂Cl₂ 100%. Las fracciones del producto se concentraron al vacío para producir N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)carbamato de terc-butilo como un polvo blanco (10.68 g). Método A. Rt: 2.09 min m/z: 262.0 (M-H) Masa exacta: 263.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.48 (s, 9 H), 7.37 - 7.57 (m, 2 H), 9.74 (s, 1 H). Se agregó HCl (6 M en iPrOH) (20 mL, 120 mmol) a N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)carbamato de terc-butilo (10.68 g, 40.5 mmol) disuelto en diclorometano (200 mL) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo sólido blanco se disolvió en agua (100 mL), se alcalinizó con NaOH 1M y se extrajo con éter. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir 3-cloro-4,5-difluoro-anilina (6.53 g) como un aceite incoloro que se almacenó bajo nitrógeno en la oscuridad. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.53 (s, 2 H), 6.34 - 6.61 (m, 2 H).

30

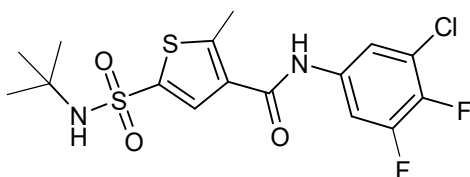


Se disolvió cloruro de 5-clorosulfonil-2-metil-tiofeno-3-carbonilo (2.4 g, 9.26 mmol) en tolueno (75 mL) y se sometió a reflujo. Se agregó por goteo 3-cloro-4,5-difluoro-anilina (1.51 g, 9.26 mmol) durante 2 minutos. Después de la adición, la reacción se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y el precipitado formado se filtró para producir cloruro de 4-[(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)carbamoi]l-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo (2.5 g).

El filtrado se evaporó a sequedad para producir otra partida de cloruro de 4-[(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)carbamoil]-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo (1.1 g).

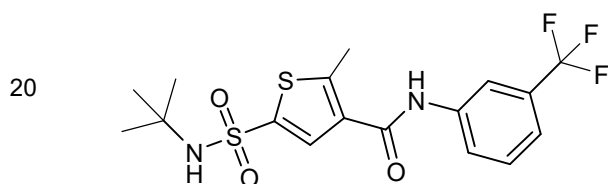
5 Se disolvió cloruro de 4-[(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)carbamoil]-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo (500mg) en acetonitrilo (10 mL) junto con 3-metil-3-oxetanamina (201.72 mg, 2.32 mmol) y diisopropiletilamina (1.2 mL, 6.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de heptano a EtOAc. Las fracciones que se recogieron se concentraron bajo presión reducida y se purificaron nuevamente utilizando cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de heptano a EtOAc para producir compuesto **19** (409 mg) como un polvo blanco. Método B; Rt: 1.08 min. m/z : 435.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 436.0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 4.19 (d, *J*=6.4 Hz, 2 H), 4.61 (d, *J*=6.2 Hz, 2 H), 7.75 - 7.86 (m, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H).

10 Compuesto 20: 5-(terc-butilsulfamoil)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-2-metiltiofeno-3-carboxamida



15 Se disolvió cloruro de 4-[(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)carbamoil]-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo (1.1 g) en acetonitrilo (10 mL). Esto se trató con terc-butilamina (0.98 mL, 9.26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de heptano a EtOAc para producir compuesto **20** como un polvo blanco (162 mg). Método B; Rt: 1.24 min. m/z : 421.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 422.0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1.20 (s, 9 H), 2.71 (s, 3 H), 7.76 - 7.87 (m, 3 H), 7.97 (s, 1 H), 10.38 (s a, 1 H).

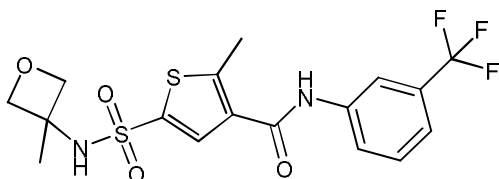
Compuesto 21: 5-(terc-butilsulfamoil)-2-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



25 Se disolvió cloruro de 5-clorosulfonil-2-metiltiofeno-3-carbonil (2.4 g, 9.26 mmol) en tolueno (75 mL) y se sometió a reflujo. Se agregó por goteo 3-(trifluorometil) anilina (1.15 mL, 9.26 mmol) durante 2 minutos. Después de la adición, la reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y el precipitado formado se filtró para producir 5-metil-4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]tiofeno-2-cloruro de sulfonilo (2.87 g).

30 El filtrado se evaporó a sequedad para producir otra partida de 5-metil-4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]tiofeno-2-cloruro de sulfonilo (0.5 g). Esto se disolvió en diclorometano (20 mL) y se agregó terc-butilamina (677.4 mg, 9.26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de heptano a EtOAc. Las fracciones que se recogieron se concentraron bajo presión reducida y se purificaron nuevamente utilizando cromatografía en columna de gel de sílice utilizando a heptano a EtOAc para producir compuesto **21** como un polvo blanco (193 mg). Método A; Rt: 1.96 min. m/z : 419.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 420.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.21 (s, 9 H), 2.73 (s, 3 H), 7.46 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.59 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.97 - 8.04 (m, 2 H), 8.19 (s, 1 H), 10.42 (s, 1 H).

Compuesto 22: 2-metil-5-[3-metiloxetan-3-il]sulfamoil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]tiofeno-3-carboxamida



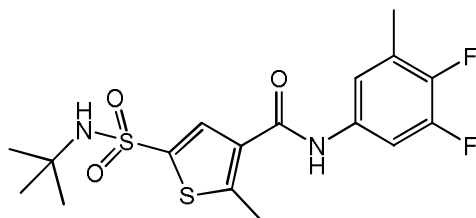
Se disolvió cloruro de 5-metil-4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]tiofeno-2-sulfonilo (100 mg) en diclorometano (10 mL). Se agregaron 3-metil-3-oxetanamina (34.05 mg, 0.39 mmol) y diisopropiletilamina (0.13 mL, 0.78 mmol) y la mezcla

de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se trituro con diisopropiléter y se secó en un horno de vacío a 50°C para producir compuesto **22** (58.5 mg) como un polvo blanco. Método B; Rt: 1.05 min. m/z : 433.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 434.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 4.20 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.61 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.46 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.59 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 10.42 (s, 1 H).

Síntesis de 3,4-difluoro-5-metil-anilina

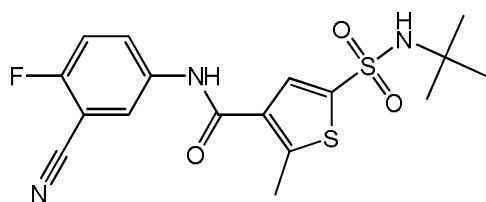
Se disolvió ácido 3,4-difluoro-5-metilbenzoico (Alfa Aesar, H32313-03, 4.8 g, 26.9 mmol) en t-BuOH (100 mL). Se agregó NEt₃ (4.1 mL, 29.6 mmol) seguido de difenilfosforil azida (7.5 g, 27.4 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente del 30 al 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron al vacío para producir N-(3,4-difluoro-5-metilfenil)carbamato de terc-butilo (4.15 g) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.47 (s, 9 H), 2.22 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 7.11 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.26 - 7.38 (m, 1 H), 9.47 (s a, 1 H). A una solución de N-(3,4-difluoro-5-metilfenil)carbamato de terc-butilo (4.15 g) en CH₂Cl₂ (100 mL), se agregó HCl (6M en iPrOH, 13.7 mL) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo sólido blanco se disolvió en agua (100 mL), se alcalinizó con NaOH 1M y se extrajo con éter. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir 3,4-difluoro-5-metil-anilina como un aceite incoloro que se almacenó bajo nitrógeno en la oscuridad y se utilizó como tal. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.13 (d, J=2.2 Hz, 3 H), 5.11 (s, 2 H), 6.16 - 6.23 (m, 1 H), 6.31 (ddd, J=12.9, 6.5, 2.8 Hz, 1 H).

Compuesto **23**: 5-(terc-butilsulfamoil)-N-(3,4-difluoro-5-metilfenil)-2-metiltiofeno-3-carboxamida



El compuesto **23** (221 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **17**, utilizando 3,4-difluoro-5-metil-anilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. Método B; Rt: 1.17 min. m/z : 401.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 402.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (s, 9 H), 2.28 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 7.40 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 7.67 (ddd, J=12.8, 7.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.78 (s a, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 10.22 (s a, 1 H).

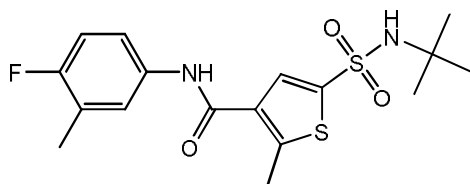
Compuesto **24**: 5-(terc-butilsulfamoil)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-metiltiofeno-3-carboxamida



El compuesto **24** (223 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **23**, utilizando

5-amino-2-fluoro-benzonitrilo en lugar de 3,4-difluoro-5-metil-anilina. Método B; Rt: 1.06 min. m/z : 394 (M-H)⁻ Masa exacta: 395.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (s, 9 H), 2.71 (s, 3 H), 7.54 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.01 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.9 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 10.44 (s, 1 H).

Compuesto **25**: 5-(terc-butilsulfamoil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-metiltiofeno-3-carboxamida



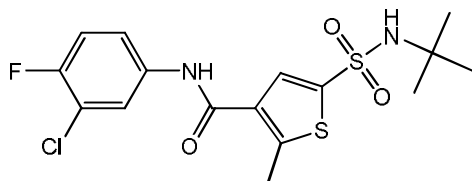
El compuesto **25** (158 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **23**, utilizando

4-fluoro-3-metil-anilina en lugar de 3,4-difluoro-5-metil-anilina. Se recristalizó a partir de una mezcla de MeOH:agua, se trituro con diisopropiléter. Método B; Rt: 1.11 min. m/z : 383 (M-H)⁻ Masa exacta: 384.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (s, 9 H), 2.23 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 7.10 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.52 (s a, 1 H), 7.63 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 7.77

(s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 10.10 (s, 1 H).

Compuesto 26: 5-(terc-butilsulfamoil)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-metiltiofeno-3-carboxamida

5

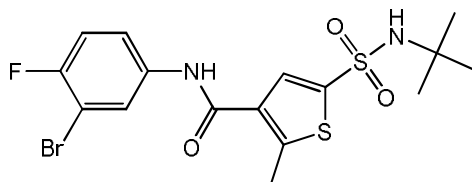


El compuesto **26** (358 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **23**, utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoro-5-metil-anilina. Se recristalizó a partir de una mezcla de MeOH:agua, se trituró con diisopropiléter. Método B; Rt: 1.17 min. m/z : 403 (M-H)⁻ Masa exacta: 404.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (s, 9 H), 2.70 (s, 3 H), 7.41 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.66 (ddd, J=8.9, 4.2, 2.8 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.02 (dd, J=6.8, 2.4 Hz, 1 H), 10.29 (s, 1 H).

10

Compuesto 27: N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-5-(terc-butilsulfamoil)-2-metiltiofeno-3-carboxamida

15

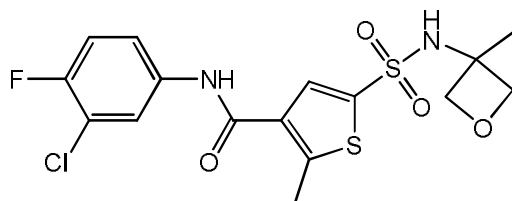


El compuesto **27** (237 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **23**, utilizando 3-bromo-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoro-5-metil-anilina. Se recristalizó a partir de una mezcla de MeOH:agua, se trituró con diisopropiléter. Método B; Rt: 1.18 min. m/z : 447 (M-H)⁻ Masa exacta: 448.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (s, 9 H), 2.70 (s, 3 H), 7.37 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 7.71 (ddd, J=9.0, 4.5, 2.6 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.13 (dd, J=6.4, 2.6 Hz, 1 H), 10.27 (s, 1 H). DSC: De 30 a 300 °C a 10°C/min, pico: 192.2 °C.

20

Compuesto 28: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-metil-5-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida

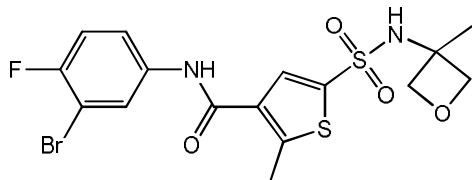
25



El compuesto **28** (144 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **19**, utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-4,5-difluoro-anilina. Método B; Rt: 1.01 min. m/z : 417 (M-H)⁻ Masa exacta: 418.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 4.19 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.61 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.41 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.59 - 7.72 (m, 1 H), 7.95 - 8.06 (m, 2 H), 8.63 (s, 1 H), 10.31 (s, 1 H). DSC: De 30 a 300 °C a 10°C/min, pico: 209.9 °C.

Compuesto 29: N-(3-Bromo-4-fluorofenil)-2-metil-5-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida

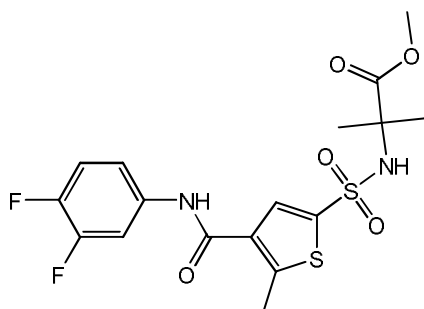
30



El compuesto **29** (146 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **19**, utilizando 3-bromo-4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-4,5-difluoro-anilina. Método B; Rt: 1.03 min. m/z : 461 (M-H)⁻ Masa exacta: 462.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 4.20 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.61 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 7.70 (ddd, J=9.0, 4.4, 2.6 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.10 - 8.15 (m, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 10.29 (s, 1 H).

Compuesto 30: Metil N-({4-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-5-metiltiofen-2-il}sulfonil)-2-metilalaninato

5

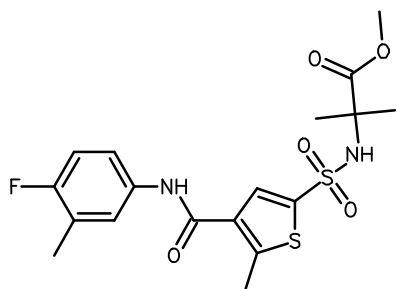


10

Se disolvió cloruro de 4-((3,4-difluorofenil)carbamoi)-5-metiltiofeno-2-sulfonilo (300 mg, 0.853 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). Se agregaron hidrocloreto de 2-amino-2-metilpropanoato de metilo (158 mg, 1.03 mmol) y trietilamina (218 mg, 2.15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y las capas orgánicas separadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad, lo que resultó en un aceite que se purificó mediante cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento sobre RP-18 (eluyente: CH_3CN en H_2O (HCl 0.1%) del 20% al 60%, v/v). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad lo que resultó en el compuesto **30** (46.3 mg) como un sólido blanco. Método C; Rt: 5.18 min. m/z : 433 (M+H)⁺ Masa exacta: 432.1.

Compuesto 31: N-((4-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoi]-5-metiltiofeno-2-il)sulfonil)-2-metilalaninato de metilo

15

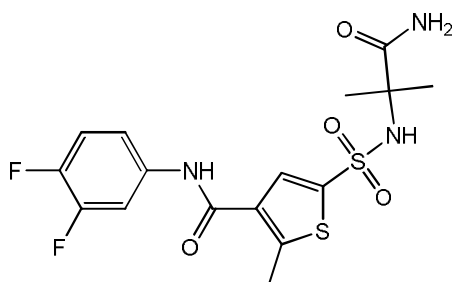


20

El compuesto **31** se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **30** a partir de cloruro de 4-((4-fluoro-3-metilfenil)carbamoi)-5-metiltiofeno-2-sulfonilo en lugar de cloruro de 4-((3,4-difluorofenil)carbamoi)-5-metiltiofeno-2-sulfonilo. Método C; Rt: 5.17 min. m/z : 429 (M+H)⁺ Masa exacta: 428.1.

Compuesto 32: 5-[(2-Amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)sulfamoi]-N-(3,4-difluorofenil)-2-metiltiofeno-3-carboxamida

25

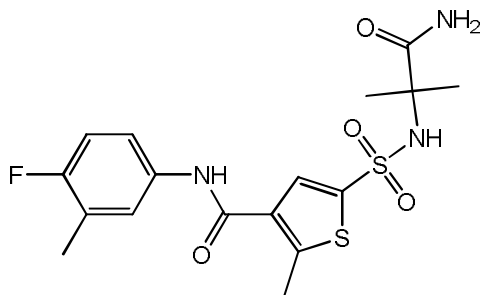


30

Se disolvió compuesto **30** (250 mg, 0.578 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó y H_2O (5 mL), LiOH (46 mg, 1.92 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se evaporó la mezcla de reacción a sequedad. La mezcla se ajustó hasta un pH de 3-4 con HCl, y se vertió en agua (5 mL), y se extrajo con etilacetato (10 mL) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre Na_2SO_4 . La capa orgánica se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite amarillo (200 mg). Este aceite (200 mg, 0.478 mmol) HATU (272 mg, 0.715 mmol) y trietilamina (58 mg, 0.573 mmol) en DMF (5 mL) saturado con amoníaco se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (3 mL) y se extrajo con etilacetato (2 x 3 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre Na_2SO_4 . Las capas orgánicas se evaporaron a sequedad para proporcionar un aceite amarillo. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento sobre RP-18 (eluyente: CH_3CN en H_2O (FA 0.1%) del 20% al 60%, v/v). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad, lo que resultó en el compuesto **32** (35 mg) como un sólido blanco. Método C; Rt: 4.64 min. m/z : 418 (M+H)⁺ Masa exacta: 417.1.

Compuesto 33: 5-[(2-Amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)sulfamoil]-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-metiltiofeno-3-carboxamida

5

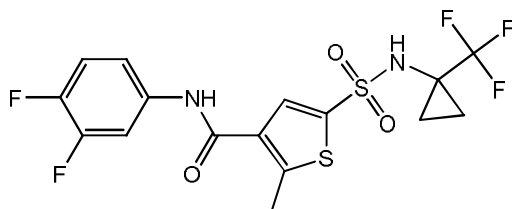


10

El compuesto **33** (61 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **32**, a partir del compuesto **31** en lugar de compuesto **30**. Método C; Rt: 4.64 min. m/z : 414 (M+H)⁺ Masa exacta: 413.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (s, 6 H) 2.23 (d, J=1.8 Hz, 3 H) 2.69 (s, 3 H) 7.03-7.17 (m, 3 H) 7.45 - 7.55 (m, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 1 H) 7.90 - 8.03 (m, 2 H) 10.10 (s, 1 H)

Compuesto 34: N-(3,4-Difluorofenil)-2-metil-5-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida

15



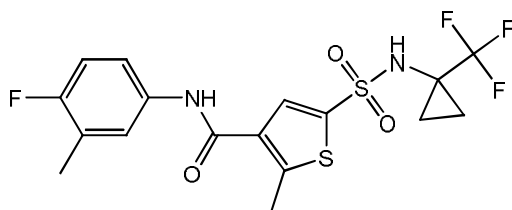
Una mezcla de cloruro de 4-((3,4-difluorofenil)carbamoil)-5-metiltiofeno-2-sulfonilo (100 mg, 0.284 mmol), 1-(trifluorometil)ciclopropanamina (40 mg, 0.32 mmol) y piridina (3 mL) se agitó a 30° C durante 15 minutos. La mezcla se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (Columna: ASBC18 150*25mm. HCl agua B: MeCN).

20

Las fracciones del producto se recogieron y se evaporó el disolvente orgánico. La fracción se neutralizó mediante NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, lo que resultó en el compuesto **34** (36 mg). Método C; Rt: 5.51 min. m/z : 441 (M+H)⁺ Masa exacta: 440.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06 - 1.33 (m, 4 H) 2.70 (s, 3 H) 7.31 - 7.56 (m, 2 H) 7.87 (ddd, J=13.2, 7.5, 2.1 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 9.43 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H).

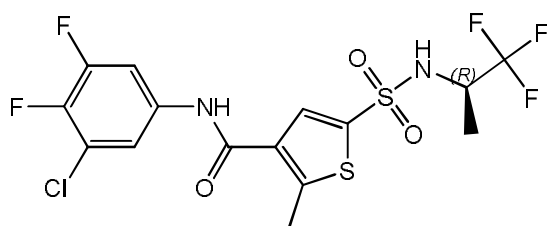
Compuesto 35: N-(4-Fluoro-3-metilfenil)-2-metil-5-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida

25



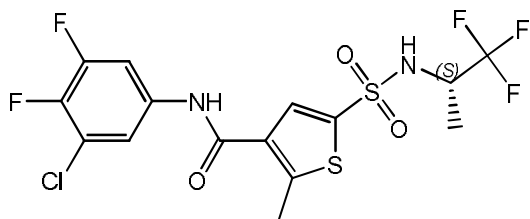
30

El compuesto **35** (15 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **34** a partir de cloruro de 4-((4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil)-5-metiltiofeno-2-sulfonilo en lugar de cloruro de 4-((3,4-difluorofenil)carbamoil)-5-metiltiofeno-2-sulfonilo. Método D; Rt: 4.17 min. m/z : 437 (M+H)⁺ Masa exacta: 436.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 - 1.30 (m, 4 H) 2.23 (d, J=1.5 Hz, 3 H) 2.70 (s, 3 H) 7.11 (t, J=9.2 Hz, 1 H) 7.47 - 7.57 (m, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 9.41 (s, 1 H) 10.14 (s, 1 H).

Compuesto 36: N-(3-Cloro-4,5-difluorofenil)-2-metil-5-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida

Se dispensó cloruro de 4-[(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)carbamoil]-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo (400 mg, 1.036 mmol, purificado mediante cromatografía de gel de sílice) en acetonitrilo (1 mL) y se secó con tamices moleculares de polvo 4A. Se disolvió (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (585.6 mg, 5.12 mmol) en acetonitrilo (1 mL) y se secó con tamices moleculares de polvo 4A. Las soluciones se combinaron y se agitaron durante 3 horas a 80°C. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando un gradiente de heptano a EtOAc, lo que resultó en el compuesto **36** (372 mg) como un polvo blanco. Método B; Rt: 1.19 min. m/z : 461 (M-H)· Masa exacta: 462.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 4.01 - 4.13 (m, 1 H), 7.75 - 7.86 (m, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 8.86 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 10.41 (s, 1 H).

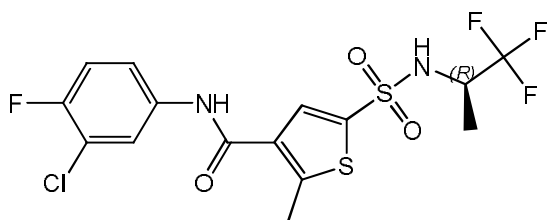
Compuesto 37: N-(3-Cloro-4,5-difluorofenil)-2-metil-5-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida



El compuesto **37** (48 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **36**, utilizando (*S*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en lugar de (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina.

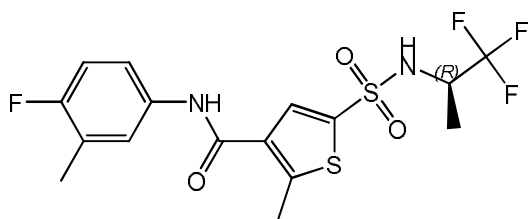
Método B; Rt: 1.19 min. m/z : 461 (M-H)· Masa exacta: 462.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 3.98 - 4.14 (m, 1 H), 7.73 - 7.87 (m, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 8.86 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 10.41 (s, 1 H).

Compuesto 38: N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-metil-5-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida



El compuesto **38** (223 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **36**, utilizando cloruro de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo en lugar de cloruro de 4-[(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)carbamoil]-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo, agitación durante la noche a 80°C. Método B; Rt: 1.13 min. m/z : 443 (M-H)· Masa exacta: 444.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 3.99 - 4.16 (m, 1 H), 7.42 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.66 (ddd, J=9.0, 4.4, 2.6 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J=6.9, 2.5 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.84 (d, J=8.1 Hz, 1 H).

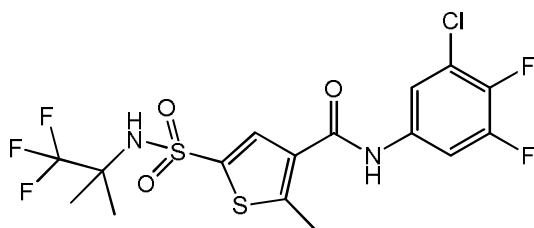
Compuesto 39: N-(4-Fluoro-3-metilfenil)-2-metil-5-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida



El compuesto **39** (18 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **36**, a partir de cloruro de 4-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo en lugar de cloruro de 4-[(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)carbamoil]-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo. Método B; Rt: 1.09 min. m/z : 423 (M-H)· Masa exacta: 424.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.24 (d, J=1.5 Hz, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 4.07 (dt, J=14.5, 7.2 Hz, 1 H), 7.11 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.48 - 7.56 (m, 1 H), 7.63 (dd, J=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H).

Compuesto 40: N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-2-metil-5-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida

5



El compuesto **40** (37 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **36**, utilizando 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilamina en lugar de (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina y se agitó a 80°C durante la noche, seguido de 15 horas más. Método B; Rt: 1.24 min. m/z: 475.0 (M-H)⁻ Masa exacta: 476.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.39 (s, 6 H), 2.72 (s, 3 H), 7.75 - 7.86 (m, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 8.73 (s a, 1 H), 10.40 (s, 1 H).

10

Síntesis de hidrocloreto de 3-(trifluorometil)tetrahidrofurano-3-amina:

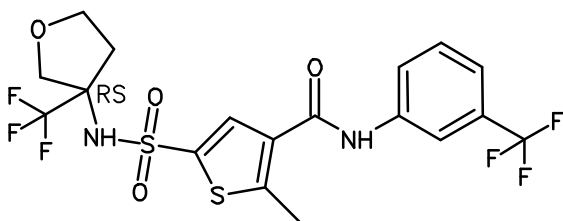
Una mezcla de 3-oxotetrahidrofurano (30 g, 348.5 mmol), bencilamina (39.2 g, 365.8 mmol), MgSO₄ (21 g, 174.5 mmol) y CH₂Cl₂ (200 mL) se agitó a 28° C durante 24 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo obtenido (63.1 g) se utilizó directamente en la siguiente etapa. El residuo obtenido (63 g) se disolvió en acetonitrilo (600 mL). Se agregaron ácido trifluoroacético (45 g, 394 mmol), hidrógenofluoruro de potasio (22.5 g, 288 mmol) y DMF (60 mL) a la mezcla a 0°C. La mezcla se agitó a 0° durante 10 minutos. Se agregó (trifluorometil)trimetilsilano (77 g, 541 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se agregó Na₂CO₃ acuoso saturado (200 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla se diluyó con agua (500 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en HCl 2M/MeOH y el disolvente se evaporó. La sal hidrocloreto resultante se cristalizó a partir de CH₃CN para proporcionar N-bencil-3-(trifluorometil)tetrahidrofurano-3-amina (30.5 g). Una mezcla de N-bencil-3-(trifluorometil)tetrahidrofurano-3-amina (30.5 g), paladio sobre alúmina (1.5 g) y MeOH se agitó bajo atmósfera de H₂ (20 psi) a 28 °C durante 12 horas.

15

La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío, lo que resultó en hidrocloreto de 3-(trifluorometil)tetrahidrofurano-3-amina (20.5 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.21 - 2.43 (m, 2 H) 3.83 - 4.16 (m, 4 H) 9.68 (s a, 3 H).

Compuesto **41**: 2-metil-N-[3-(trifluorometil)fenil]-5-[[3-(trifluorometil)tetrahidrofurano-3-il]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida.

20



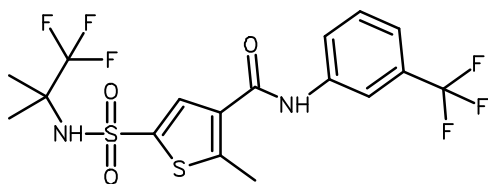
25

Una solución de cloruro de 5-metil-4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]tiofeno-2-sulfonilo (800 mg, 2.08 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se sonicó durante 10 minutos con tamices moleculares 5A. Una solución de 3-(trifluorometil)tetrahidrofurano-3-amina (420 mg) se trató también con tamices moleculares de la misma manera. Ambas suspensiones se combinaron y calentaron 24 horas a 80°C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (Columna: Gemini C18 150*25mm*10 ul. A: Waters base B: MeCN. Tasa de flujo (mL/min): 25). Las fracciones del producto se recogieron y la fase orgánica disolvente se evaporó. La capa acuosa se liofilizó para proporcionar el compuesto **41** (racémico, 24.1 mg). Método F; Rt: 4.59 min. m/z: 503.2 (M+H)⁺ Masa exacta: 502.1. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.45 (s, 1H), 9.14 (s a, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.46 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.95 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.85 (m, J=4.5, 8.4 Hz, 1H), 3.61 (m, J=7.6 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.45 (m, J=7.0 Hz, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H).

30

Compuesto **42**: 2-metil-5-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)sulfamoil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]tiofeno-3-carboxamida.

5

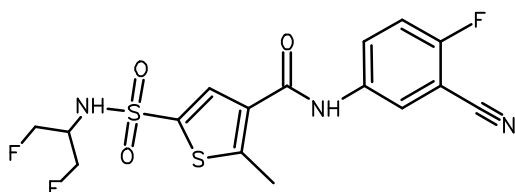


10

El compuesto **42** (23.4 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **41**, utilizando solamente 300 mg de cloruro de 5-metil-4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoi]tiofeno-2-sulfonilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilamina (120 mg, 0.94 mmol) en lugar de 3-(trifluorometil)tetrahidrofurano-3-amina. Purificación mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (Columna: ASB C18 150*25mm. A: HCl agua B: MeCN. Tasa de flujo (mL/min): 25). Método D; Rt: 4.54 min. m/z: 475.0 (M+H)⁺ Masa exacta: 474.1. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.48 (s, 1H), 8.74 (s a, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.8 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.39 (s, 6H).

Compuesto **43**: N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-5-[[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]sulfamoi]-2-metil-tiofeno-3-carboxamida.

15



20

Se disolvió cloruro de 5-clorosulfonil-2-metil-tiofeno-3-carbonilo (2 g, 7.72 mmol) en tolueno (75 mL) y se sometió a reflujo. Se agregó 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (1.2 g, 6.41 mmol) en porciones durante 2 minutos. Después de la adición, la reacción se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir un polvo en bruto (2.1 g) que se utilizó como tal. Se disolvió cloruro de 4-((3-ciano-4-fluorofenil)carbamoi)-5-metiltiofeno-2-sulfonilo (500 mg, 1.39 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). Se agregaron 1,3-difluoro-2-propilhidrocloruro de amina (205 mg, 1.56 mmol) y trietilamina (350 mg, 3.46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y las capas orgánicas separadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para proporcionar un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento sobre RP-18 (eluyente: CH₃CN en H₂O (FA 0.1%) del 20% al 60%, v/v). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto **43** (133 mg) como un sólido amarillo claro. Método E; Rt: 5.23 min. m/z: 418.2 (M+H)⁺ Masa exacta: 417.0. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.48 (s, 1H), 8.69 (s a, 1H), 8.23 (dd, J=2.8, 5.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.55 (t, J=9.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, J=1.0, 5.3 Hz, 2H), 4.36 (dd, J=1.0, 5.3 Hz, 2H), 3.84 - 3.68 (m, 1H), 2.72 (s, 3H).

25

Síntesis de 5-amino-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo

Se agregó 2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (18 g, 133 mmol) a una solución de nitrato de potasio (13.5 g, 133 mmol) en ácido sulfúrico (250 mL) enfriada a 0°C, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado amarillo pálido se filtró y se secó en el horno de vacío para producir 2-fluoro-3-metil-5-nitro-benzonitrilo en bruto (18 g). Se agitó 2-fluoro-3-metil-5-nitro-benzonitrilo en bruto (18 g) en MeOH (210 mL) y agua (70 mL). Se agregaron polvo de Fe (16.7 g) y HCl (36 mL, 5 equiv) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y después de eliminar el disolvente orgánico, la mezcla se ajustó hasta un pH de 9 con solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad para proporcionar un aceite amarillo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 5-amino-2-fluoro-3-metil-benzonitrilo (5.1 g) como un sólido amarillo claro.

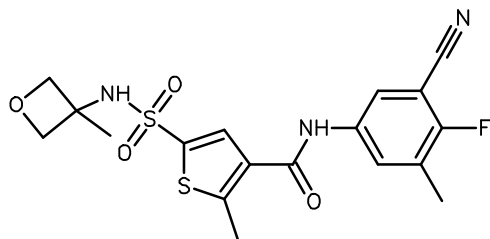
30

Síntesis de cloruro de 4-[[3-ciano-4-fluoro-5-metilfenil]carbamoi]-5-metiltiofeno-2- sulfonilo.

Se disolvió cloruro de 5-clorosulfonil-2-metil-tiofeno-3-carbonilo (260 mg, 1 mmol) en tolueno (5 mL) y se sometió a reflujo. Se agregó 5-amino-2-fluoro-3-metil-benzonitrilo (150 mg, 1 mmol). Después de la adición, la reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir un polvo en bruto (400 mg) que se utilizó como tal.

Compuesto 44: N-(3-ciano-4-fluoro-5-metilfenil)-2-metil-5-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida.

5



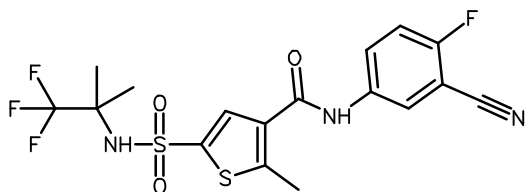
10

Se disolvió cloruro de 4-[(3-ciano-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]-5-metiltiofeno-2-sulfonilo (175 mg, 0.47 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). Se agregaron 3-metiloxetan-3-amina (52 mg, 0.6 mmol) y trietilamina (80 mg, 0.79 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y las capas orgánicas separadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad para proporcionar un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento sobre RP-18 (eluyente: CH_3CN en H_2O (FA 0.1%) del 20% al 60%, v/v). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto **44** (56.8 mg) como un sólido blanco. Método G; Rt: 4.63 min. m/z: 441.1 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺ Masa exacta: 423.1. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.37 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.04 - 7.88 (m, 3H), 4.61 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.19 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (d, J=2.0 Hz, 3H), 1.55 (s, 3H).

15

Compuesto 45: N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-2-metil-5-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida.

20



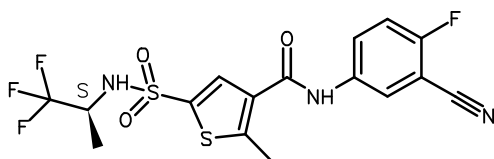
Se disolvió cloruro de 5-clorosulfonil-2-metiltiofeno-3-carbonilo (1.5 g, 5.79 mmol) en tolueno (30 mL) y se sometió a reflujo. Se agregó por goteo 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (790 mg, 5.8 mmol) disuelto en tolueno durante 10 minutos. Después de la adición, la reacción se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir un polvo en bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando éter de petróleo:EtOAc 10:1 como eluyente para producir cloruro de 4-[(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamoil]-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo (1.2 g).

25

El compuesto **45** (28.9 mg) se preparó adicionalmente de manera similar a la descrita para el compuesto **41**, utilizando 100 mg de cloruro de 4-[(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamoil]-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo en lugar de cloruro de 5-metil-4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]tiofeno-2-sulfonilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilamina (40 mg, 0.31 mmol) en lugar de 3-(trifluorometil)tetrahydrofurano-3-amina. Purificación mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (Columna: ASB C18 150*25mm. A: HCl agua B: MeCN. Tasa de flujo (mL/min): 25). Método E; Rt: 5.75 min. m/z: 450.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Masa exacta: 449.1. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.53 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.23 (dd, J=2.5, 5.8 Hz, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.54 (t, J=9.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).

30

Compuesto 46: N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-2-metil-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida.



El compuesto **46** (422.7 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **36**, a partir de cloruro de 4-[(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamoil]-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo (500 mg, 1.39 mmol) y utilizando (S)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (473 mg, 4.18 mmol) en lugar de (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina. El filtrado obtenido se evaporó a

sequedad y el residuo se cristalizó a partir de CH_2Cl_2 , se trituró con diisopropiléter y se secó para producir compuesto **46** como un polvo blanco. Método B; Rt: 1.03 min. m/z: 434 (M-H)⁻ Masa exacta: 435.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 4.01 - 4.13 (m, 1 H), 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 8.01 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.85 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H).

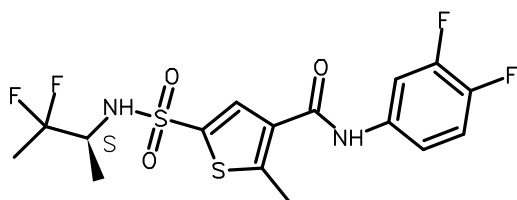
Síntesis de cloruro de 4-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-5-metil-tiofeno-2- sulfonilo.

Se disolvió cloruro de 5-clorosulfonil-2-metil-tiofeno-3-carbonilo (5 g, 19.3 mmol) en tolueno (20 mL) y se sometió a reflujo. Se agregó por goteo 3,4-difluoroanilina (2.5 g, 19.4 mmol) disuelta en tolueno (1 mL) durante 1 minuto. Después de la adición, la reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir cloruro de 4-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-5-metil-tiofeno-2- sulfonilo como un polvo en bruto (6 g) que se utilizó como tal.

Síntesis de hidrocloreto de (2S)-3,3-difluorobutan-2-amina

Se disolvieron ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino) propanoico (39 g, 206 mmol), N,O-dimetilhidroxilhidrocloreto de amina (24 g, 246 mmol), HATU (117 g, 308 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (66.3 g, 513 mmol) en DMF (500 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 mL) y el precipitado formado se filtró. La torta de filtrado se lavó con agua (1 L) y se secó para proporcionar N-[(1S)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo (36 g) como un polvo blanco. Se disolvió N-[(1S)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo (35 g, 151 mmol) en THF (500 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó bromuro de metilmagnesio (3.0 M en éter dietílico, 140 mL) y la mezcla de reacción se agitó 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad para producir N-[(1S)-1-metil-2-oxo-propil]carbamato de terc-butilo (22 g) como un polvo blanco. A una solución fría (-78°C) de N-[(1S)-1-metil-2-oxo-propil]carbamato de terc-butilo (12 g, 64.1 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL) se agregó trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (18.9 g, 117.5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir N-[(1S)-2,2-difluoro-1-metil-propil]carbamato de terc-butilo (5.8 g) como un sólido amarillo claro. Se insufló N-[(1S)-2,2-difluoro-1-metil-propil]carbamato de terc-butilo (5.8 g, 27.7 mmol) disuelto en EtOAc (100 mL) a través de HCl (g) durante 30 minutos y posteriormente los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida para producir hidrocloreto de (2S)-3,3-difluorobutan-2-amina (3.8 g) ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.69 (s a, 3H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 1.72 (t, J=19.7 Hz, 3H), 1.28 (d, J=6.8 Hz, 3H).

Compuesto **47**: 5-[[[(1S)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-N-(3,4-difluorofenil)-2-metiltiofeno-3-carboxamida.



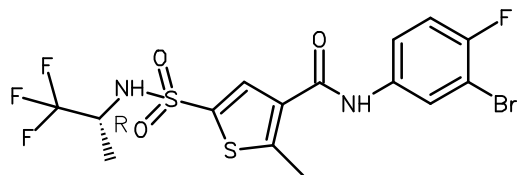
A una solución de hidrocloreto de (S)-3,3-difluorobutan-2- amina (116.5mg, 0.8 mmol) y trietilamina (304 mg, 3 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se agregó por goteo una solución de cloruro de 4-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-5-metiltiofeno-2-sulfonilo (250 mg, 0.71 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Los extractos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para proporcionar el compuesto **47** (206 mg). Método F; Rt: 4.37 min. m/z: 425.0 (M+H)⁺ Masa exacta: 424.1. ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.35 (s a, 1 H), 8.40 (s a, 1 H), 8.04 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 1 H), 7.52 - 7.37 (m, 2 H), 3.68 - 3.52 (s., 1 H), 2.72 (s, 3 H), 1.59 (t, J = 19.2 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

Síntesis de cloruro de 4-[(3-bromo-4-fluorofenil)carbamoil]-5-metiltiofeno-2- sulfonilo

Se disolvió cloruro de 5-clorosulfonil-2-metiltiofeno-3-carbonilo (1.66 g, 6.41 mmol) en tolueno (75 mL) y se sometió a reflujo. Se agregó en porciones 3-bromo-4-fluoroanilina (1.2 g, 6.41 mmol) durante 2 minutos. Después de la adición, la reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y el precipitado formado se filtró para producir cloruro de 4-[(3-bromo-4-fluoro-fenil)carbamoil]-5-metiltiofeno-2-sulfonilo como un polvo marrón (1.39g).

Compuesto **48**: N-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-metil-5-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida.

5

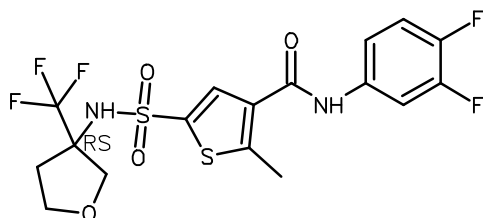


10

El compuesto **48** (99.8 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **36**, a partir de cloruro de 4-[(3-bromo-4-fluorofenil)carbamoil]-5-metiltiofeno-2-sulfonilo (250 mg, 0.61 mmol) en lugar de cloruro de 4-[(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)carbamoil]-5-metiltiofeno-2-sulfonilo y agitación durante la noche a 80°C. Método A; Rt: 2.06 min. m/z: 489 (M+H)⁺ Masa exacta: 488.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 4.00 - 4.14 (m, 1 H), 7.38 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 7.70 (ddd, J=9.0, 4.4, 2.6 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.13 (dd, J=6.4, 2.4 Hz, 1 H), 8.83 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 10.30 (s, 1 H).

Compuesto 49: N-(3,4-difluorofenil)-2-metil-5-[[3-(trifluorometil)tetrahidrofurano-3-il]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida.

15

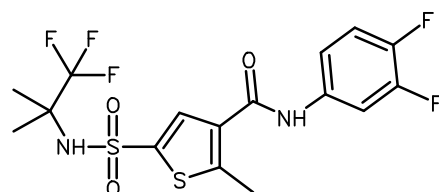


20

El compuesto **49** (26.4 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **41**, utilizando 800 mg de cloruro de 4-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-5-metiltiofeno-2-sulfonilo en lugar de cloruro de 5-metil-4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]tiofeno-2-sulfonilo y 3-(trifluorometil)tetrahidrofurano-3-amina (460 mg). Purificación mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (Columna: Gemini C18 150*25mm*10ul. A: Waters base B: MeCN. Tasa de flujo (mL/min): 25). Método E; Rt: 5.65 min. m/z: 471.2 (M+H)⁺ Masa exacta: 470.0. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.35 (s, 1H), 9.14 (s a, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (m, J=2.3, 7.6, 13.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 4.09 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.95 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.85 (m, J=4.5, 8.5 Hz, 1H), 3.60 (m, J=7.8 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.45 (m, J=7.0 Hz, 1H), 2.25 (m, J=8.1, 13.9 Hz, 1H).

Compuesto 50: N-(3,4-difluorofenil)-2-metil-5-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida.

25

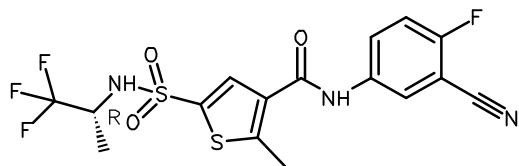


30

El compuesto **50** (62.9 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **42**, utilizando cloruro de 4-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo (250 mg, 0.71 mmol) en lugar de cloruro de 5-metil-4-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]tiofeno-2-sulfonilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilamina (100 mg, 0.79 mmol). Método E; Rt: 5.92 min. m/z: 443.2 (M+H)⁺ Masa exacta: 442.0. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.35 (s, 1H), 8.75 (s a, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (ddd, J=2.5, 7.5, 13.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 3H), 1.38 (s, 6H).

Compuesto 51: N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-2-metil-5-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida.

5

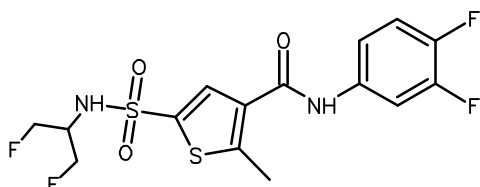


10

El compuesto **51** (527.5 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **36**, a partir de cloruro de 4-[(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamoil]-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo (500 mg, 1.39 mmol) y utilizando (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (473 mg, 4.18 mmol). Método B; Rt: 1.03 min. m/z: 434 (M-H)⁻ Masa exacta: 435.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 4.07 (dc, *J*=14.8, 7.4 Hz, 1 H), 7.55 (t, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.01 (ddd, *J*=9.2, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.22 (dd, *J*=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.86 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H).

Compuesto **52**: N-(3,4-difluorofenil)-5-[[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]sulfamoil]-2-metiltiofeno-3-carboxamida.

15

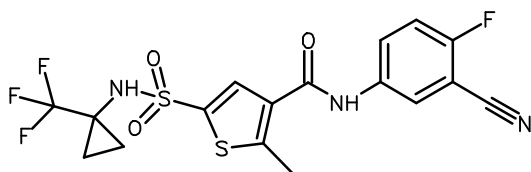


20

Se disolvió cloruro de 4-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-5-metiltiofeno-2-sulfonilo (300 mg, 0.85 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). Se agregaron cloruro de 1,3-difluoro-2-propilhidroamina (124 mg, 0.94 mmol) y trietilamina (214 mg, 2.11 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y las capas orgánicas separadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para proporcionar un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento sobre RP-18 (eluyente: CH₃CN en H₂O (FA 0.1%) del 20% al 60%, v/v). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto **52** (97.1 mg) como un sólido blanco. Método E; Rt: 5.38 min. m/z: 411.1 (M+H)⁺ Masa exacta: 410.0. ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.35 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 2H), 4.48 (d, *J*=4.5 Hz, 2H), 4.36 (d, *J*=4.5 Hz, 2H), 3.84-3.69 (m, 1H), 2.71 (s, 3H).

Compuesto **53**: N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-2-metil-5-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida.

25

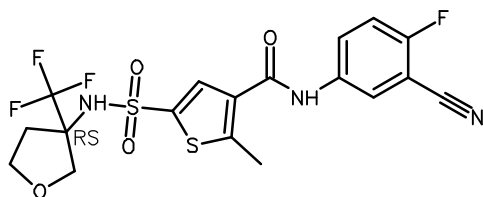


30

Se preparó el compuesto **53** (39.6 mg) de manera similar a la descrita para el compuesto **36**, a partir de cloruro de 4-[(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamoil]-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo (100 mg, 0.28 mmol) y 1-trifluorometil-1-ciclopropilamina (105 mg, 0.84 mmol) y calentamiento adicional durante 16 horas a 100°C. Método A; Rt: 1.90 min. m/z: 448 (M+H)⁺ Masa exacta: 447.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.12 - 1.18 (m, 2 H), 1.21 - 1.29 (m, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 7.55 (t, *J*=9.1 Hz, 1 H), 7.97 - 8.04 (m, 2 H), 8.22 (dd, *J*=5.9, 2.6 Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H).

Compuesto **54**: N-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-2-metil-5-[[3-(trifluorometil)tetrahydrofurano-3-il]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida.

5



10

Se preparó compuesto **54** (racémico, 46.5 mg) de manera similar a la descrita para el compuesto **41**, utilizando cloruro de 4-[(3-ciano-4-fluoro-fenil)carbamoil]-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo (800 mg, 2.23 mmol) y 3-(trifluorometil)tetrahidrofurano-3-amina (460 mg). Purificación mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (Columna: YMC-pack ODS-AQ 150*20mm*5um. A: Waters base B: MeCN. Tasa de flujo (mL/min): 25). Método G; Rt: 4.52 min. m/z: 495.0 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 477.0. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.47 (s, 1H), 9.15 (s a, 1H), 8.22 (dd, J=2.5, 5.8 Hz, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 2H), 7.55 (m, J=9.2 Hz, 1H), 4.09 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.95 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.85 (m, J=4.5, 8.3 Hz, 1H), 3.61 (m, J=7.5 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H).

Síntesis de (2R)-3,3-difluorobutan-2-amina

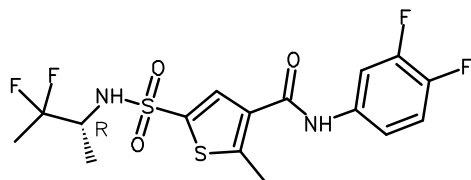
15

Se disolvieron ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (30 g, 159 mmol), N,O-dimetilhidroxilhidrocloruro de amina (17.5 g, 178 mmol), HATU (74 g, 195 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (30 g, 232 mmol) en DMF (300 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (500 mL) y se lavó con salmuera (3 x 200 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando éter de petróleo:EtOAc 2:1 como eluyente para producir N-[(1R)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo (28.9 g). Se disolvió N-[(1R)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo en THF (300 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó por goteo bromuro de metilmagnesio 3.0 m en éter dietílico (85 mL, 255 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl sat. y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir N-[(1R)-1-metil-2-oxopropil]carbamato de terc-butilo (18.9 g). A una solución fría (-78°C) de N-[(1R)-1-metil-2-oxo-propil]carbamato de terc-butilo (10 g, 53.4 mmol) en CH₂Cl₂ (200-mL) se agregó por goteo trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (18.9 g, 117.5 mmol) y se continuó agitando durante 2 horas a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando un gradiente de éter de petróleo a éter de petróleo:EtOAc 1:1 para producir N-[(1R)-2,2-difluoro-1-metil-propil]carbamato de terc-butilo (6.77 g). N-[(1R)-2,2-difluoro-1-metil-propil]carbamato de terc-butilo (6.77 g) se disolvió en EtOAc (50 mL). Se agregó HCl en EtOAc a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtró y se secó bajo alto vacío para producir hidrocloreto de (2R)-3,3-difluorobutan-2-amina (3.5 g).

20

25

Compuesto **55**: 5-[[[(1R)-2,2-difluoro-1-metil-propil]sulfamoil]-N-(3,4-difluorofenil)-2-metil-tiofeno-3-carboxamida



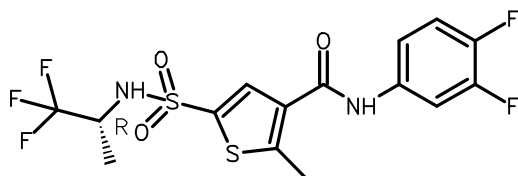
30

Se preparó compuesto **55** (186 mg) de manera similar a la descrita para el compuesto **47** utilizando hidrocloreto de (2R)-3,3-difluorobutan-2-amina en lugar de hidrocloreto de (2S)-3,3-difluorobutan-2-amina y DIPEA en lugar de NEt₃. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (Columna: ADIKMA Diamonsil(2) C18, 150*25*5um, Tasa de flujo: 35mL/min, Fase móvil A: Agua purificada (que contenía 0.5% HCl), Fase móvil B: CH₃CN, Gradiente: 53-83% (%B) y cromatografía fluida supercrítica (Columna: AD-250 ~30mm, Tasa de flujo: 60 mL/min, Fase móvil A: CO₂/EtOH (0.1% NH₃.H₂O) 30%). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ : 10.34 (s a, 1H), 8.44 (s a, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 2H), 3.68-3.52 (m., 1H), 2.72 (s,3H), 1.59 (t, J=19.0 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.8 Hz, 3H).

Método H; Rt: 5.23 min. m/z: 425.0 (M+H)⁺ Masa exacta: 424.1.

Compuesto 56: N-(3,4-difluorofenil)-2-metil-5-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]tiofeno-3-carboxamida.

5



10

El compuesto **56** (39.6 mg) se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto **36**, a partir de cloruro de 4-[(3,4-difluorofenil)carbamoyl]-5-metil-tiofeno-2-sulfonilo (130 mg, 0.37 mmol) en lugar de cloruro de 4-[(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)carbamoyl]-5-metiltiofeno-2-sulfonilo y (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (125 mg, 1.11 mmol). Método B; Rt: 1.08 min. m/z: 427 (M-H)⁺ Masa exacta: 428.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 4.02 - 4.13 (m, 1 H), 7.38 - 7.51 (m, 2 H), 7.88 (ddd, J=13.3, 7.5, 2.3 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H).

Ejemplos biológicos – actividad anti-VHB de compuestos de formula (I)

15

La actividad anti-VHB se midió utilizando una línea celular transfectada estable, HepG2.2.15. Esta línea celular se describió para secretar niveles altos relativamente consistentes de partículas de virión de VHB, que han demostrado que causan tanto infección aguda crónica como enfermedad en chimpancés. Para el antiviral, las células de ensayo se trataron dos veces durante tres días con un compuesto diluido en serie en placas de 96 pocillos por duplicado. Después de 6 días de tratamiento, la actividad antiviral se determinó mediante cuantificación del ADN de VHB purificado de viriones secretados utilizando PCR en tiempo real y una imprimación específica de VHB específico y una sonda.

20

La actividad anti VHB también se midió utilizando una línea celular HepG2.117, una línea celular productora de VHB inducible, que replica VHB en ausencia de doxiciclina (sistema sin prueba). Para el ensayo antiviral, se indujo la réplica de VHB, seguido por el tratamiento con un compuesto diluido en serie en placas de 96 pocillos por duplicado. Después de 3 días de tratamiento, se determinó la actividad antiviral mediante la cuantificación del ADN de VHB intracelular utilizando PCR en tiempo real y una imprimación específica de VHB y una sonda.

25

La citotoxicidad de los compuestos se ensayó utilizando células HepG2, incubadas durante 4 días en presencia de compuestos. La viabilidad de las células se evaluó utilizando un ensayo de Resazurin. Los resultados aparecen en la Tabla 1.

30

Tabla 1

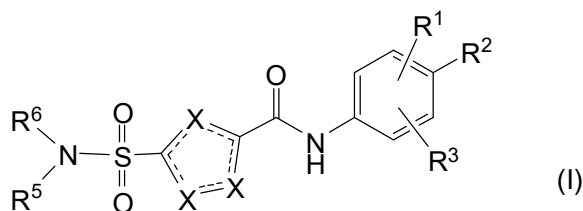
Co. No.	HepG2 2.15 EC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 días CC50 (μM)
1	0.17	0.32	>25
2	0.81	1.9	>25
3	0.21	0.34	>25
4	0.57	0.56	>25
5	1.67	1.18	>25
6	0.58	0.68	>25
7	0.17	0.16	>25
8	0.10	0.16	>25
9	0.79	1.1	>25
10	0.43	0.56	>25
11	0.19	0.31	>25
12	0.16	0.19	>25
13	1.7	0.94	>25
14	0.63	0.13	>25
15	0.027	0.16	>25
16	0.054	0.048	>25
16a	0.075	0.087	>25
16b	0.028	0.026	>25
17	0.12	0.13	11.7
18	0.065	0.082	14.6
19	0.063	0.10	>25
20	0.17	0.11	15.9
21	0.32	>1	10.5
22	0.25	0.23	>25
23	0.11	0.032	18.1
24	0.12	0.15	>25
25	0.053	0.058	>25
26	0.17	0.051	11.5
27	0.13	0.090	12.2
28	0.034	0.041	>25
29	0.12	0.12	13.2

Co. No.	HepG2 2.15 EC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4 días CC50 (μM)
30	>1	0.79	>25
31	0.52	0.17	>25
32	0.22	0.30	>25
33	0.14	0.13	>25
34	0.10	0.13	17.7
35	0.06	0.04	>25
36	0.14	0.16	7.1
37	0.16	0.22	8.2
38	0.04	0.08	14.4
39	0.07	0.06	>25
40		0.50	>25
41	0.55	>1	>25
42	0.53	>1	16.9
43	0.33	0.67	>25
44	0.82	0.45	>25
45	0.28	0.42	>25
46	0.40	0.42	>25
47	0.16	0.34	14.3
48	0.16	0.28	7.73
49	0.29	0.27	>25
50	0.14	0.19	>25
51	0.25	0.17	>25
52	0.17	0.17	>25
53	0.12	0.14	13.7
54	0.18	0.10	>25
55	0.032	0.09	14.6
56	0.13	0.07	14.9

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5



o un estereoisómero o forma tautomérica de este, donde:

10

Una X es S y las otras dos X representan CR⁴;

R² es fluoro o hidrógeno;

R¹ y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CHF₂, CH₂F, CF₃, CN y metilo, donde al menos uno de R¹ y R³ no es hidrógeno y R¹ y R³ no son *orto* metilo u *orto* cloro;

Un R⁴ es hidrógeno y el otro R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, CHF₂, CH₂F y CF₃;

15

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₃-R⁷ y un anillo saturado de entre 3 y 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y N, donde dicho anillo saturado de entre 3 y 7 miembros o alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, OH, CF₃ y alquilo C₁-C₄;

R⁷ es un anillo saturado de entre 3 y 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, S y N, o C(=O)-R⁸;

20

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₃ y -NH₂;

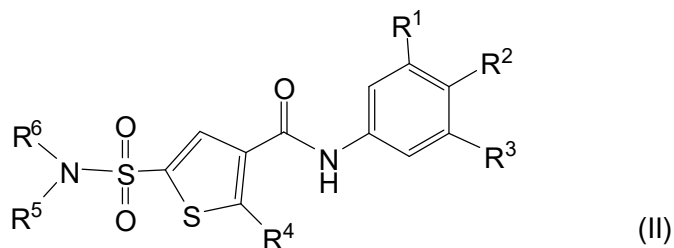
donde si R¹ es metilo, R² es fluoro, y R³ es hidrógeno, R⁶ no es metilo;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de estos.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde R¹ se selecciona de fluoro o metilo.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2 conforme a la fórmula (II)

25



30

donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, CHF₂, CH₂F y CF₃.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde al menos 2 de R¹ y R² y R³ son halógeno.

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R¹ es metilo y R² es fluoro.

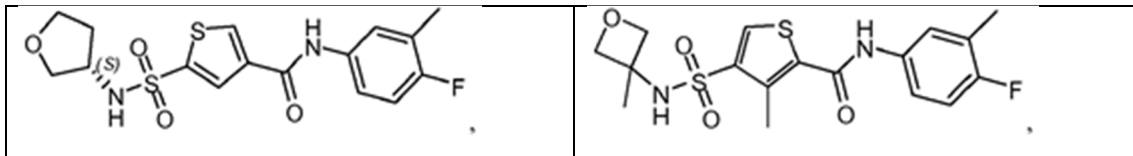
6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R⁶ contiene un anillo saturado de entre 3 y 7 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno.

7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R⁶ es un anillo saturado de entre 4 o 5 miembros que contiene un oxígeno.

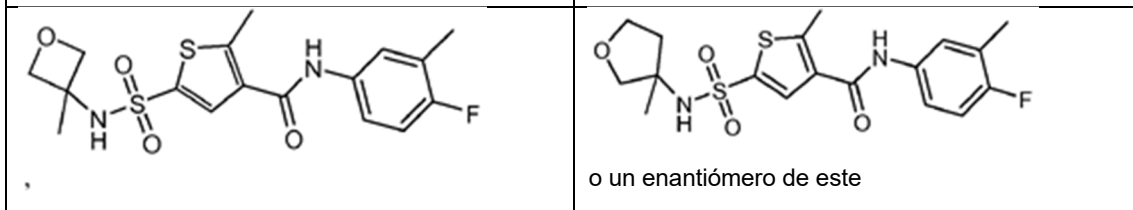
8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde R⁶ es un alquilo C₁-C₆ ramificado sustituido opcionalmente con uno o más fluro.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es

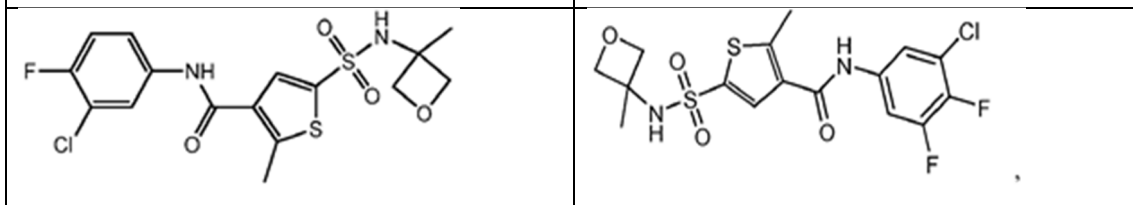
5



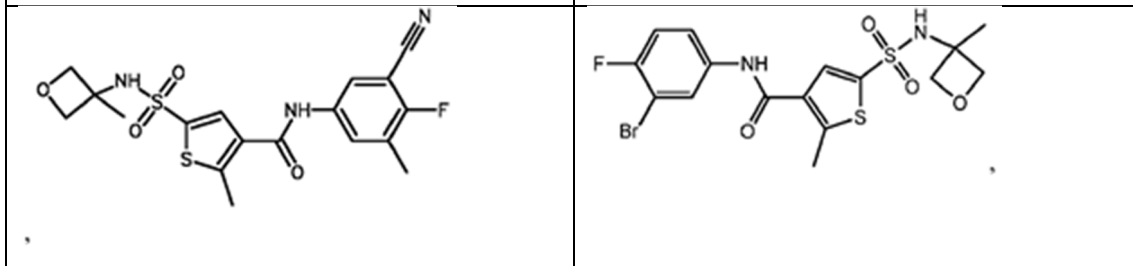
10



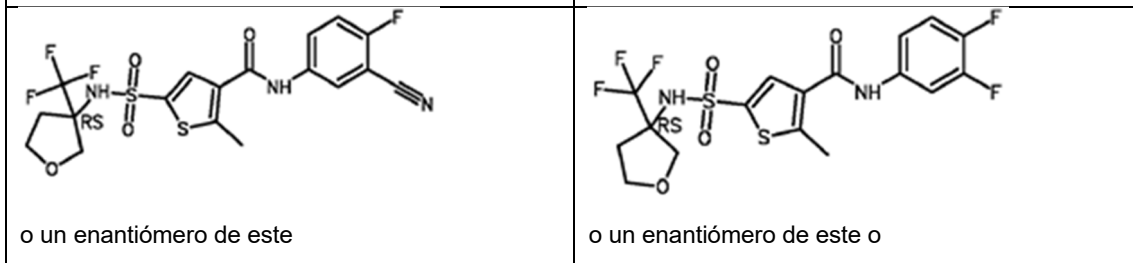
15



20



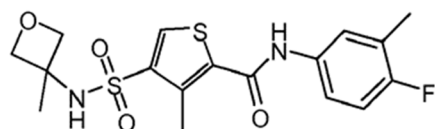
25



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de estos.

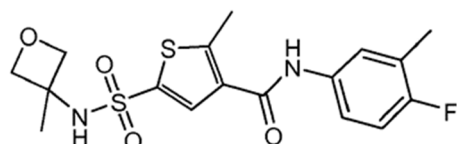
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es

30



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

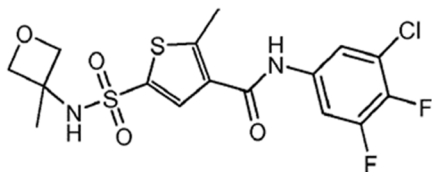
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es

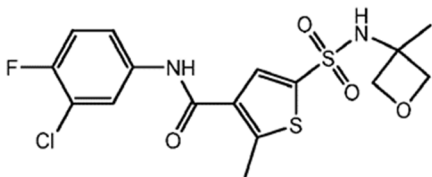
5



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es

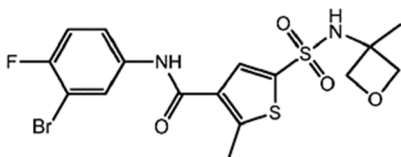
10



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es

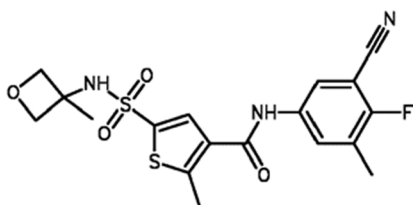
15



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es

20



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

25

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso como un medicamento.

17. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en la prevención o en el tratamiento de una infección por VHB en un mamífero.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30

19. Un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y (b) otro inhibidor de VHB como una preparación combinada para el uso simultáneo, independiente o secuencial en el tratamiento de infecciones con VHB.