

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 737 148**

(51) Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)
C07D 333/64 (2006.01)
C07D 333/66 (2006.01)
C07D 333/78 (2006.01)
C07D 335/06 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2014 PCT/US2014/070346**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15095048**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2014 E 14871152 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 3083639**

(54) Título: **Análogos de sulfona y sulfoxima cílicos y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

16.12.2013 US 201361916672 P

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

10.01.2020

(73) Titular/es:

PELOTON THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
2330 Inwood Road Suite 226
Dallas, TX 75235-7323, US

(72) Inventor/es:

DIXON, DARRYL DAVID;
GRINA, JONAS;
JOSEY, JOHN A.;
RIZZI, JAMES P.;
SCHLACHTER, STEPHEN T.;
WALLACE, ELI M.;
WANG, BIN;
WEHN, PAUL;
XU, RUI y
YANG, HANBIAO

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 737 148 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

Análogos de sulfona y sulfoximina cílicos y usos de los mismos

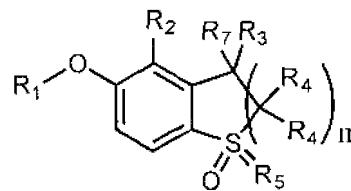
5 La hipoxia intratumoral es una fuerza impulsora en la progresión del cáncer y está estrechamente relacionada con el mal pronóstico del paciente y la resistencia a la quimioterapia y a la radioterapia. El progreso en las últimas décadas en la cartografía de los mecanismos moleculares que permiten la adaptación celular a la privación crónica de oxígeno ha intensificado el interés en la identificación de los fármacos que bloquean de manera eficaz la vía de respuesta hipódica en los tumores. Los factores inducibles de la hipoxia (HIF-1 α y HIF-2 α) son factores de transcripción que desempeñan un papel central en esta vía y, por lo tanto, representan dianas atractivas para la intervención terapéutica. La semivida de las proteínas HIF- α está estrechamente regulada por el estado oxidativo dentro de la célula. En condiciones normóticas, los restos de prolina específicos en las proteínas HIF son hidroxilados por las prolil-hidroxilasas (PHD) sensibles al oxígeno. La proteína supresora de tumores von Hippel-Lindau (VHL) se une a los restos de prolina hidroxilados específicos y recluta el complejo de ubiquinación-ligasa E3 que se dirige a las proteínas HIF- α para la degradación proteasomal. Debido a que las PHD requieren oxígeno para funcionar, en condiciones hipóticas, las proteínas HIF- α se acumulan y entran en el núcleo para activar la expresión génica. Las mutaciones genéticas del gen VHL que dan lugar a la pérdida de la función conducen a las proteínas HIF- α constitutivamente activas independientemente de los niveles de oxígeno. Tras la activación, estos factores de transcripción estimulan la expresión de genes que regulan coordinadamente el metabolismo anaeróbico, la angiogénesis, la proliferación celular, la supervivencia celular, la remodelación de la matriz extracelular, la homeostasis del pH, el metabolismo de los aminoácidos y los nucleótidos, y la inestabilidad genómica. Mientras que muchos productos génicos que participan en la respuesta hipótica se han explorado individualmente como dianas terapéuticas para el cáncer, la inhibición amplia de la vía a través de la dirección directa de las proteínas HIF- α ofrece una oportunidad emocionante para atacar a los tumores en múltiples frentes (Keith, et al., *Nature Rev. Cancer* 12: 9-22, 2012).

Tanto HIF-1 α como HIF-2 α forman un complejo directo con HIF-1 β (o ARNT: translocador nuclear del receptor de hidrocarburos arilo) y posteriormente se unen a los elementos de respuesta a la hipoxia (HRE) en los genes diana. Dado que el nivel de HIF-1 β no se ve afectado por los niveles de oxígeno o VHL, la actividad de transcripción del complejo se debe en gran medida a la disponibilidad de las proteínas HIF- α . Si bien HIF-1 α y HIF-2 α comparten una homología de secuencia significativa, difieren en la distribución tisular, la sensibilidad a la hipoxia, el tiempo de activación y la especificidad del gen diana (Hu, et al. *Mol. Cell Biol.* 23: 9361-9374, 2003; y Keith, et al. *Nature Rev. Cancer* 12: 9-22, 2012). Mientras que el ARNm de HIF-1 α se expresa de manera ubicua, la expresión del ARNm de HIF-2 α se encuentra principalmente en los fibroblastos de riñón, los hepatocitos y las células epiteliales de la luz intestinal. Coincidendo con la estricta regulación de las proteínas HIF- α bajo la fisiología normal, no se detecta en el tejido normal, a excepción de los macrófagos □HIF-2 α (Talks, et al. *Am. J. Pathol.* 157: 411-421, 2000). Sin embargo, la proteína HIF-2 α se ha detectado en varios tumores humanos de vejiga, mama, colon, hígado, ovarios, páncreas, próstata y riñón, así como □macrófagos asociados con tumores (Talks, et al. *Am. J. Pathol.* 157: 411-421, 2000). Se ha informado que HIF-1 α da una respuesta transcripcional aguda, transitoria, a la hipoxia, mientras que HIF-2 α proporciona una actividad transcripcional más prolongada. Asimismo, HIF-2 α tiene una actividad transcripcional superior a la de HIF-1 α en condiciones moderadamente hipóticas, tales como las que se encuentran en los capilares terminales (Holmquist-Mengelbier, et al. *Cancer Cell* 10: 413-423, 2006). Mientras que algunos genes regulados por la hipoxia están controlados tanto por HIF-1 α como por HIF-2 α , algunos solo son sensibles a las proteínas HIF- α específicas. Por ejemplo, la lactato deshidrogenasa A (LDHA), la fosfoglicerato quinasa (PGK) y la piruvato deshidrogenasa quinasa 1 (PDK1) son controladas de forma única por HIF-1 α , mientras que Oct-4 y la eritropoyetina (EPO) lo son por HIF-2 α . A menudo, las contribuciones relativas de las proteínas HIF- α a la transcripción de genes son de tipo celular y específicas de la enfermedad. Más importante aún, las proteínas HIF- α pueden desempeñar funciones de contraste en la génesis tumoral. Por ejemplo, el oncogén MYC es un factor de transcripción que controla la transición del ciclo celular G1/S. MYC está sobreexpresado en el 40 % del cáncer humano. Se ha demostrado que la actividad de HIF-2 α aumenta la actividad de transcripción de MYC, mientras que HIF-1 α inhibe la actividad de MYC. Como resultado de ello, en los tumores derivados de MYC, la inhibición de HIF-2 α redujo la proliferación, mientras que la inhibición de HIF-1 α aumentó el crecimiento (Gordan, et al. *Cancer Cell* 11: 335-347, 2007; y Koshiji et al. *EMBO J.* 23: 1949-1956, 2004).

55 Por lo tanto, es deseable identificar moléculas pequeñas eficaces que puedan modular la actividad de HIF-2 α .

Sumario

60 La presente invención se define en las reivindicaciones 1-15 adjuntas. También se desvela en el presente documento un compuesto de fórmula I,



I

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

- 5 R₁ es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;
 R₂ es hidrógeno, nitrógeno, ciano, halo, alquilo, heteroalquilo, alquinilo o alquenilo;
 R₃ es hidrógeno, hidroxi o amino;
 cada R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, heteroalquilo y
 10 cicloalquilo, o los dos R₄ y el átomo de carbono están unidos para formar cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo C₅-C₈;
 R₅ es O o NR₆, en el que R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, ciano, heterocicloalquilo, heteroarilo y heteroalquilo;
 R₇ es hidrógeno, deuterio o alquilo; y
 15 n es 1 o 2.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto puede existir en una forma amorfica, una forma cristalina, o como una sal, un solvato o un hidrato.

20 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar el carcinoma de células renales administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo a un sujeto que necesita tal tratamiento. El compuesto puede existir en una forma amorfica, una forma cristalina, o como una sal, un solvato o un hidrato. En algunas divulgaciones, el sujeto es
 25 un ser humano.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para inhibir las actividades de HIF-2α en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

30 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, e instrucciones para el uso de la composición para tratar a un sujeto que padece cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es un carcinoma de células renales. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

35 Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** muestra el tratamiento de ratones portadores del xenoinjerto 786-O de carcinoma de células renales a 0 mg/kg (indicado como "Vehículo") y 10 mg/kg de **Compuesto 3**, tres veces cada uno a intervalos de 40 12 horas. La **Figura 1** muestra que el tratamiento con el **Compuesto 3** de ratones portadores del xenoinjerto 786-O de carcinoma de células renales redujo los niveles de ARNm de HIF-2α y de los genes regulados por HIF-2α (PAI-1 y CCND1) en el tumor. El **Compuesto 3** no tuvo un efecto significativo en el nivel de ARNm de HIF-1α ni de los genes no regulados por HIF-2α (PGK1 y PDK1).

45 La **Figura 2** muestra el tratamiento de ratones portadores del xenoinjerto 786-O de carcinoma de células renales a 0 mg/kg (indicado como "Vehículo") y 10 mg/kg de **Compuesto 3**, tres veces cada uno a intervalos de 12 horas. La **Figura 2** muestra que el tratamiento con el **Compuesto 3** de ratones portadores del xenoinjerto 786-O redujo el nivel en plasma de VRGFA humano en comparación con el grupo de tratamiento con vehículo.

50 La **Figura 3** muestra el tratamiento de ratones portadores del xenoinjerto 786-O a 0 mg/kg (indicado como "Vehículo") y 10 mg/kg de **Compuesto 3**, dos veces al día a un intervalo de 12 h durante 21 días. La **Figura 3** muestra que el tratamiento con el **Compuesto 3** de ratones portadores del xenoinjerto 786-O como un agente único condujo a la reducción y a la regresión del tamaño tumoral en comparación con el grupo de tratamiento con vehículo.

55 Descripción detallada de la invención

Para los fines de interpretar la presente divulgación, se aplicarán las siguientes definiciones.

El término "HIF-2 α" se refiere a una proteína monomérica que contiene varios dominios estructurados conservados:

hélice-bucle-hélice básica (bHLH), y dos dominios Per-ARNT-Sim (PAS) designados PAS-A y PAS -B, además de las regiones reguladoras C-terminales. "HIF-2 α " también se conoce, como alternativa, por otros varios nombres en la bibliografía, incluyendo la proteína 1 del dominio PAS endotelial (EPAS1), HIF2A, PASD2, HIF-2-alfa, IIIF2-alfa, HLF, factor inducible por hipoxia 2-alfa, factor de tipo HIF-1 alfa y MOP2. Como miembro de la familia de factores de transcripción bHLH/PAS, "HIF-2 α " forma un complejo de factores de transcripción heterodimérico activo al unirse a la proteína ARNT (también conocida como HIF-1 β) a través de interacciones no covalentes.

5 El término "sujeto" incluye, pero sin limitación, seres humanos de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, bebé, un niño o un adolescente) o sujeto adulto (por ejemplo, un adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor) y/u otros primates (por ejemplo, macacos cangrejeros o macacos Rhesus); mamíferos, incluyendo mamíferos comercialmente relevantes tales como ganado, cerdos, caballos, oveja, cabras, gatos y/o perros; y/o aves, incluyendo aves comercialmente relevantes tales como pollos, patos, gansos, codornices y/o pavos.

10 15 La expresión "ensayo de proximidad de centelleo" (SPA) se refiere a un ensayo homogéneo en el que se emite luz cuando un ligando radiomarcado se acerca a una perla radiosensible. En general, el ensayo contiene una proteína diana que contiene un marcador (por ejemplo, marcador His, marcador de glutationa S-transferasa). El marcador de la proteína se usa para unir la proteína diana a la perla de centelleo. El ligando radiomarcado (por ejemplo, marcado con tritio) que se une a la proteína ahora está muy cerca de la perla, y cuando el radiomarcador (por ejemplo, tritio) 20 se descompone, la partícula de alta energía golpea la perla, lo que produce la emisión de luz que es detectada por un detector, tal como un tubo fotomultiplicador o una cámara CCD. Cuando los ligandos sin marcar o los compuestos que se unen a la proteína se usan en el ensayo, desplazan al ligando radiomarcado, lo que resulta en la pérdida de la señal. Para una referencia general que describe el ensayo, véase Park, et al. *Analytical Biochemistry* 269: 94-104, 1999.

25 20 La actividad de HIF-2 α como se usa en el presente documento tiene su significado habitual en la técnica. La actividad de HIF-2 α , por ejemplo, incluye la activación de la transcripción génica mediada por HIF-2 α .

30 35 La expresión "inhibir la actividad de HIF-2 α ", como se usa en el presente documento, se refiere a ralentizar, reducir, alterar, así como eliminar por completo y/o prevenir la actividad de HIF-2 α .

40 45 Como se usa en el presente documento, El término "tratamiento", y las expresiones "que trata", "que palia" y "que mejora" se usan indistintamente. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero sin limitación, cualquier beneficio terapéutico y/o profiláctico. Por beneficio terapéutico 50 se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o el alivio de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de manera que se observa una mejoría en el paciente, no obstante lo cual el paciente puede seguir aquejado por el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a un paciente con riesgo de desarrollar una determinada enfermedad, o a un paciente que informe de uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya realizado el diagnóstico de esta enfermedad.

55 60 El término "alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado compuesto de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, y que tiene de uno a diez átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₁₀). Cuando aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "de 1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta, e incluyendo, 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" cuando no se designa ningún intervalo numérico. En algunas realizaciones, es un grupo alquilo C₁-C₄. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan de ningún modo a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, hexilo, septilo, octilo, nonilo, decilo, y similares. El alquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo (Mc), etilo (Et), n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (f-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, halo, ciano, nitró, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(=O)-R^a, -OC(=O)-OR^a, -OC(=O)-N(R^a)₂, -N(R^a)₂, -C(=O)OR^a, -C(=O)R^a, -C(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -N(R^a)S(=ONN(R^a)₂) (en el que t es 1 o 2), -S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -OPO₃WY (en el que W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) o -OPO₃Z (en la que Z es calcio, magnesio o hierro), en los que R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, el alquilo está sustituido con un arilo. En una realización adicional, el arilo es un fenilo, que puede estar además opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el alquilo es fluoroalquilo.

65 65 El término "aromático" o "arilo" se refiere a un radical aromático con seis a diez átomos del anillo (es decir, aromático C₆-C₁₀ o arilo C₆-C₁₀) que tiene al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado que es

carbocíclico (por ejemplo, fenilo, fluorenilo y naftilo). Cuando aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "de 6 a 10" se refiere a cada número entero del intervalo dado; por ejemplo, "de 6 a 10 átomos en el anillo" significa que el grupo arilo puede consistir en 6 átomos en el anillo, 7 átomos en el anillo, etc., hasta e incluyendo 10 átomos en el anillo. El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillo condensado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos en el anillo). A menos que se indique otra cosa

5 específicamente en la memoria descriptiva, una fracción arilo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes que son independientemente alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR¹, -SR^a, -OC(=O)-R^a, -OC(=O)-OR^a, -OC(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)R^a₂, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -N(R^a)S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -OPO₃WY (en el que W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) o -OPO₃Z (en el que Z es calcio, magnesio o hierro), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

10 15 El término "heteroarilo" o, como alternativa, "heteroaromático" se refiere a un radical aromático de 5 a 18 miembros (es decir, heteroarilo C₅-C₁₈) que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico. Cuando aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "de 5 a 18" se refiere a cada número entero del intervalo dado; por ejemplo, "de 5 a 18 átomos en el anillo" significa que el grupo heteroarilo puede consistir en 5 átomos en el anillo, 6 átomos en el anillo, etc., hasta e incluyendo 18 átomos en el anillo. Una fracción "heteroaromática" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos de la estructura principal del anillo es un átomo de nitrógeno. El grupo heteroarilo policíclico puede estar condensado o no condensado. El/los heteroátomo/s del radical heteroarilo, por ejemplo, nitrógeno o azufre, se oxida opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están cuaternizados opcionalmente. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del/de los anillo/s. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonafotofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzoxazolilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranonilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benxotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furazanilo, furanonilo, nitro[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoindolinilo, 35 isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilpirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiapiranilo, triazolilo, tiazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, una fracción heteroarilo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -SR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -N(R^a)₂, -C(=O)OR¹, -OC(=O)N(R^a)₂, -C(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -N(R^a)S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -OPO₃WY (en el que W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) o -OPO₃Z (en el que Z es calcio, magnesio o hierro), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. Los ejemplos de heteroarilos monocíclicos incluyen, pero sin limitación, imidazolilo, piridinilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, furanilo y tienilo.

40 45 50 55 60 65 El término "acilo" se refiere a un radical -C(=O)R, en el que R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo o heterocicloalquilo, como se describen en el presente documento. El grupo R se une al carbonilo a través de un enlace sencillo carbono-carbono. En algunas realizaciones, es un radical acilo C₁-C₁₀ que se refiere al número total de átomos de la cadena o del anillo de la parte alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclico del grupo acilo más el átomo de carbono carbonilo de acilo, es decir, los átomos del anillo o de la cadena más carbonilo. Si el radical R es heteroarilo o heterocicloalquilo, los átomos del anillo o de la cadena hetero contribuyen al número total de átomos de la cadena o del anillo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el "R" de un grupo acilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -O(=O)N(R^a)₂, -C(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -N(R^a)S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), o -P(=O)(OR^a)₂, en los que R^a es independientemente hidrógeno, alquilo,

cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

El término "halo", "haluro" o, como alternativa, "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. El término "haloalquilo" se refiere a estructuras de alquilo que están sustituidas con uno o más grupos halo o combinaciones de los mismos.

5 El término "haloalcoxi" se refiere a estructuras alcoxi que están sustituidas con uno o más grupos halo o combinaciones de los mismos. El término "fluoroalquilo" o "fluoroalcoxi" se refiere a grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halo es flúor. Los ejemplos de fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, -CH₂F, -CHF, -CF₃, -CF₂CH₃, -CH₂CF₃ y --CF₂CF₃.

10 El término "ciano" se refiere a un radical -CN.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo, en el que alquilo es como se describe en el presente documento y contiene de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, alcoxi C₁-C₁₀). Cuando aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "de 1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 1 a

15 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta, e incluyendo, 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, es un grupo alcoxi C₁-C₄. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, una fracción alcoxi puede estar sustituida con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para un radical alquilo.

20 25 El término "sulfonilo" se refiere a un radical -S(=O)₂-R, en el que R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo (unido a través de un átomo de carbono del anillo) y heterocicloalquilo (unido a través de un átomo de carbono del anillo). A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el grupo R puede estar sustituido con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para un radical alquilo, arilo o heteroarilo.

30 35 El término "sulfoximinilo" se refiere a un radical -S(=O)(=NR^a)-R^b, en el que R^a se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, ciano, carbamoilo, acilo, heteroarilo (unido a través de un átomo de carbono del anillo) y heterocicloalquilo (unido a través de un átomo de carbono del anillo) y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un átomo de carbono del anillo) y heterocicloalquilo (unido a través de un átomo de carbono del anillo). A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el grupo R^a y R^b puede estar sustituido con uno o más de los sustituyentes descritos como sustituyentes adecuados para un radical alquilo, arilo o heteroarilo.

40 45 50 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical no aromático monocíclico o policíclico que solo contiene átomo de carbono y de hidrógeno, y puede estar saturado o parcialmente insaturado. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo (es decir, cicloalquilo C₃-C₁₀). Cuando aparece en el presente documento, un intervalo numérico tal como "de 3 a 10" se refiere a cada número entero del intervalo dado; por ejemplo, "de 3 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo cicloalquilo puede consistir en 3 átomos de carbono en el anillo, 4 átomos de carbono en el anillo, 5 átomos de carbono en el anillo, etc., hasta, e incluyendo, 10 átomos de carbono en el anillo. En algunas realizaciones, es un radical cicloalquilo C₃-C₆. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, las siguientes fracciones: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilano, -OR^a, -SR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)₂, -C(=OR^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=ON(R^a)₂, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -N(R^a)S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -OPO₃WY (en el que W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) o -OPO₃Z (en el que Z es calcio, magnesio o hierro), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

55 60 65 El término "heterociclico" o "heterocicloalquilo" se refiere a un radical de anillo de 3 a 18 elementos estable y no completamente aromático (es decir, un heterocicloalquilo C₃-C₁₈) que comprende de dos a doce átomos de carbono en el anillo y de uno a seis heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando aparece en el presente documento, un intervalo numérico tal como "de 3 a 18" se refiere a cada número entero del intervalo dado; por ejemplo, "de 3 a 18 átomos en el anillo" significa que el grupo heterocicloalquilo puede consistir en 3 átomos en el anillo, 4 átomos en el anillo, 5 átomos en el anillo, etc., hasta e incluyendo 18 átomos en el anillo. En algunas realizaciones, es un heterocicloalquilo C₅-C₁₀. En algunas realizaciones, es un heterocicloalquilo C₄-C₁₀. En algunas realizaciones, es un heterocicloalquilo C₃-C₁₀. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares condensados o puenteados. Los heteroátomos del radical heterocicloalquilo pueden estar oxidados opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están cuaternizados opcionalmente. El radical heterocicloalquilo está parcial o totalmente saturado. El heterocicloalquilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del/de los anillo/s. Los ejemplos de dichos radicales heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo,

octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiarmorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, una fracción heterocicloalquilo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes que son independientemente alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)N(R^a)₃, -N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R¹)S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -N(R^a)S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -OPO₃WY (en el que W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) o -OPO₃Z (en el que Z es calcio, magnesio o hierro), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

Los términos "heteroalquilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo" incluyen radicales alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos, que tienen respectivamente uno o más átomos de cadena principal seleccionados entre un átomo distinto del carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de los mismos. Se puede dar un intervalo numérico que se refiere a la longitud de la cadena en total. Por ejemplo, un radical -CH₂OCH₂CH₃ se denomina "heteroalquilo C₄", que incluye el heteroátomo en la descripción de la longitud de la cadena atómica. La conexión con el resto de la molécula es a través de un átomo de carbono de la cadena heteroalquilo. Un heteroalquilo puede ser un alquilo sustituido. La misma definición se aplica a heteroalquenilo o heteroalquinilo. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heteroalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -N(R^a)S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -OPO₃WY (en el que W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) o -OPO₃Z (en el que Z es calcio, magnesio o hierro), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

El término "amino" o "amina" se refiere a un grupo radical -NHR^a, en el que R^a se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo o heteroalquilo.

El término "aciloxi" se refiere a un radical RC(=O)O- en el que R es alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, como se describen en el presente documento. En algunas realizaciones, es un radical aciloxi C₂-C₄, en el que C₂-C₄ se refiere al número total, es decir, 1-3 de los átomos de cadena o anillo de la parte alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo del grupo aciloxi más el átomo de carbono carbonilo de acilo, es decir, los átomos del anillo o de la cadena más carbonilo. Si el radical R es heteroarilo o heterociclico, los átomos del anillo o de la cadena hetero contribuyen al número total de átomos de la cadena o del anillo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el R de un grupo aciloxi está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -N(R^a)S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -OPO₃WY (en el que W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) o -OPO₃Z (en el que Z es calcio, magnesio o hierro), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

El término "alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que comprende átomos de carbono e hidrógeno, que contienen al menos un doble enlace, y que tiene de dos a diez átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₁₀). Cuando aparece en el presente documento, un intervalo numérico tal como "de 2 a 10" se refiere a cada número entero del intervalo dado; por ejemplo, "de 2 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquenilo puede contener 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta, e incluyendo, 10 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₈). En otras realizaciones, un alquenilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₅). El alquenilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo), y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)C(=O)R^a, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -N(R^a)S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -OPO₃WY (en el que W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) o -OPO₃Z (en el que Z es calcio, magnesio o hierro), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

- El término "alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que comprende átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, y que tiene de dos a diez átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₁₀). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo puede contener uno o más dobles enlaces. Cuando aparece en el presente documento, un intervalo numérico tal como "de 2 a 10" se refiere a cada número entero del intervalo dado; por ejemplo, "de 2 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquinilo puede contener 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta, e incluyendo, 10 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₈). En otras realizaciones, un alquinilo tiene de dos a cinco átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₅). El alquinilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)C(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(=O)R^a, -N(R^a)S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -N(R^a)S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -OPO₃WY (en el que W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) o -OPO₃Z (en el que Z es calcio, magnesio o hierro), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.
- El término "amida" o "amido" se refiere a una fracción química con la fórmula -C(=O)N(R^a)₂ o -NR^aC(=O)R^a, en la que cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un átomo de carbono del anillo) y heterocicloalquilo (unido a través de un átomo de carbono del anillo). Dos R^a, junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un anillo de 5-10 elementos. En algunas realizaciones, es un radical amido o amida C₁-C₄, que incluye el carbonilo de amida en el número total de átomos de carbono del radical. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo amido está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de los sustituyentes como se describe en el presente documento para alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo. Una molécula de aminoácidos o peptídica puede unirse a un compuesto que tenga una fracción de amina o de ácido carboxílico, formando de este modo un profármaco. Los procedimientos y los grupos específicos para la fabricación de dichas amidas son conocidos por los expertos en la materia, y se pueden encontrar fácilmente en fuentes de referencia como Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3.^a ed., John Wiley & Son, Nueva York, N. Y., 1999.
- "Carboxaldehído" se refiere a un radical -(C=O)H.
- "Ácido carboxílico" se refiere a un radical -(C=O)OH.
- "Éster" se refiere a un radical químico de fórmula -OC(=O)R o -C(=O)OR, en el que R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un átomo de carbono del anillo) y heteroalquilo (unido a través de un átomo de carbono del anillo). Una fracción hidroxi o ácido carboxílico en los compuestos descritos en el presente documento puede estar esterificada. Los procedimientos y los grupos específicos para la fabricación de dichos ésteres son conocidos por los expertos en la materia, y se pueden encontrar fácilmente en fuentes de referencia como Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3.^a ed., John Wiley & Son, Nueva York, N. Y., 1999. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un grupo éster está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(=O)OR^a, -N(R^a)S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -N(R^a)S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -S(=O)R^a (en el que t es 1 o 2), -S(=O)N(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2), -OPO₃WY (en el que W e Y son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, alquilo, litio, sodio o potasio) o -OPO₃Z (en el que Z es calcio, magnesio o hierro), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.
- "Imino" se refiere a un radical =N-R^a, en el que R^a es hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, ciano, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.
- "Isocianato" se refiere a un radical -NCO.
- "Isotiocianato" se refiere a un radical -NCS.
- "Mercaptilo" se refiere a un radical (alquil)S- o (H)S-.
- "Fracción" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Las fracciones químicas son habitualmente entidades químicas reconocidas incrustadas en, o adjuntadas a, una molécula.

"Hidroxi" se refiere a un radical -OH.

"Oxa" se refiere a un radical -O-.

5 "Oxo" se refiere a un radical =O.

"Nitro" se refiere a un radical -NO₂.

10 "Sulfinilo" se refiere a un radical -S(=O)-R, en el que R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo (unido a través de un átomo de carbono del anillo) y heterociclico (unido a través de un átomo de carbono del anillo). En algunas realizaciones, R es fluoroalquilo.

"Tiocianato" se refiere a un radical -CNS.

15 "Tioxo" se refiere a un radical =S.

"Sulfoxilo" se refiere a un radical -S(=O)₂OH.

20 "Sulfonato" se refiere a un radical -S(=O)₂-OR, en el que R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un átomo de carbono del anillo) y heteroalquilo (unido a través de un átomo de carbono del anillo). El grupo R está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes descritos para alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, respectivamente.

25 "Sustituido" significa que el grupo al que se hace referencia puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales. Sin ser limitantes, el uno o más grupos adicionales pueden seleccionarse individual e independientemente entre acilo, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, alcoxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, éster, tiocarbonilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, perhaloalquilo, duoroalquilo, perfluoroalquilo, fosfato, sililo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, sulfoximino, alquilamino, amino y los derivados protegidos de los mismos. Los propios sustituyentes pueden estar sustituidos, por ejemplo, un 30 sustituyente cicloalquilo puede tener un haluro sustituido en uno o más átomos de carbono del anillo, y similares. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes anteriores son conocidos por los expertos en la materia y se pueden encontrar en referencias tales como Greene y Wuts citada en el presente documento.

35 El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o la circunstancia descrito posteriormente puede suceder pero no necesariamente, e incluye casos en los que el suceso o circunstancia sucede y casos en los que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido con" abarca tanto "alquilo" como "alquilo" sustituido con grupos como se define en el presente documento. Los expertos en la materia entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrones de 40 sustituciones que un experto en la materia considere inaceptable.

45 Los métodos y las formulaciones que se describen en el presente documento incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos que tienen la estructura de fórmulas descritas en el presente documento, así como los metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas sin solvatar, así como formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento también se considera que están desveladas en el presente documento.

50 los compuestos descritos en el presente documento pueden mostrar su abundancia isotópica natural, o uno o más de los átomos pueden estar artificialmente enriquecidos en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Se pretende que la presente invención incluya todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos descritos en el presente documento. Por ejemplo, el hidrógeno tiene tres isótopos 55 naturales, denotados como ¹H (protio), ²H (deuterio) y ³H (tritio). El protio es el isótopo más abundante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar como resultado determinadas ventajas terapéuticas, tales como el aumento de la semivida y/o la exposición *in vivo*, o puede proporcionar un compuesto útil para investigar vías *in vivo* de eliminación y metabolismo de fármacos. Los compuestos enriquecidos con isótopos pueden prepararse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos 60 análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivos y/o productos intermedios enriquecidos en isótopos apropiados. Véase Pleiss y Voger, "Synthesis and Applications of Isotopically Labeled Compounds"; Vol. 7; Wiley, ISBN-10: 0471495018, 2001.

65 La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que una entidad química, tal como un compuesto, un vehículo, un aditivo o una sal, es aceptable para ser administrada a un sujeto.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas se pueden seleccionar, por ejemplo, entre sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferroso, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio y sales de cinc. Además, por

5 ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases inorgánicas pueden seleccionarse entre sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar, por ejemplo, de sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletilen-diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etil-morfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, y trometamina.

10 Cuando las entidades químicas desveladas en el presente documento son básicas, las sales se pueden preparar usando al menos un ácido farmacéuticamente aceptable, seleccionado entre ácidos inorgánicos y orgánicos. Dicho ácido puede seleccionarse, por ejemplo, entre ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mágico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, trifluoroacético y *p*-toluenosulfónico. En algunas realizaciones, dicho ácido puede seleccionarse, por ejemplo, entre ácido cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico.

15 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento significa un diluyente, excipiente, material de encapsulación o adyuvante de formulación. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser no tóxico y/o inerte. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede no tener un efecto no deseado en un sujeto, preferentemente, un mamífero, más preferentemente, un ser humano. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser adecuado para administrar un agente activo al sitio diana sin afectar a la actividad del agente.

20 La expresión "exceso enantiomérico" o "e.e.", como se usa en el presente documento, es el porcentaje de exceso de un enantiómero en comparación con el del otro enantiómero en una mezcla, y se puede calcular usando la siguiente ecuación: exceso enantiomérico = $((R-S) / (R+S)) \times 100 = \% (R^*) - \% (S^*)$, en el que R y S son el número de moles de cada enantiómero en la mezcla, y R* y S* son las respectivas fracciones molares de los enantiómeros en la mezcla. Por ejemplo, para una mezcla con el 87 % de enantiómero R y el 13 % de enantiómero S, el exceso enantiomérico es del 74 %.

25 30 La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto o de una composición farmacéutica descritos en el presente documento que es suficiente para efectuar la aplicación pretendida incluyendo, pero sin limitación, el tratamiento de la enfermedad, como se ilustra a continuación. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación prevista (*in vitro* o *in vivo*), o del sujeto y del estado patológico que se esté tratando, por ejemplo, del peso y de la edad del sujeto, la gravedad de la afección 35 de la enfermedad, de la forma de administración y similares, que se puede determinar fácilmente por el experto en la materia. La dosis específica variará dependiendo de, por ejemplo, los compuestos escogidos en particular, la pauta posológica que se vaya a seguir, si se administra en combinación con otros agentes, el momento de la administración, el tejido al que se administra y el sistema de administración físico en que se porta.

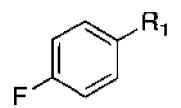
40 45 50 El término "aproximadamente" se refiere $\pm 10\%$ de un número o valor establecido.

Las siguientes abreviaturas y los siguientes términos tienen los significados indicados a lo largo del documento:

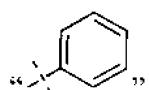
	DAST = Trifluoruro de dietilaminosulfuro
50	DCM o CH_2Cl_2 = Diclorometano
	MTBE = <i>t</i> -Butiléter metílico
	NBS = <i>N</i> -Bromosuccinimida
	NMP = <i>N</i> -Metil-2-pirrolidona
	e.e. o cc = Exceso enantiomérico
55	PPTS = <i>p</i> -Toluenosulfonato de piridinio
	DMAP = 4-Dimetilaminopiridina
	Et_2O = Éter dietílico
	CH_3CN o MeCN = Acetonitrilo
	EtOAc = Acetato de etilo
60	MeOH = Metanol
	EtOH = Etanol
	TLC = Cromatografía de capa fina
	THF = Tetrahidrofurano
	DMSO = Dimetilsulfóxido
65	CDCl_3 = Cloroformo deuterado
	DMF = <i>N,N</i> -Dimetilformamida

Compuestos

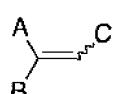
- 5 Cuando no se especifica la estereoquímica, ciertas moléculas pequeñas descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, cuando sea posible, sus isómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, mezclas de enantiómeros, incluyendo racematos, mezclas de diastereoisómeros y otras mezclas de los mismos, en la medida en que puedan ser preparadas por un experto en la materia mediante experimentación rutinaria. En esas situaciones, los enantiómeros o diastereómeros individuales, es decir, las formas ópticamente activas, se pueden obtener mediante síntesis asimétrica, o mediante la resolución de los racematos o las mezclas de diastereómeros.
- 10 La resolución de los racematos o de las mezclas de diastereómeros, si es posible, se puede realizar, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como la cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida de alta presión quirial (HPLC). Asimismo, una mezcla de dos enantiómeros enriquecida en uno de los dos puede purificarse para proporcionar una forma adicionalmente enriquecida ópticamente del enantiómero principal mediante recristalización y/o trituración. Además, 15 dichas ciertas moléculas pequeñas incluyen formas Z y E (o formas cis y trans) de ciertas moléculas pequeñas con dobles enlaces de carbono o dobles enlaces de carbono-nitrógeno. Cuando ciertas moléculas pequeñas descritas en el presente documento existen en diversas formas tautoméricas, la expresión "cierta molécula pequeña" pretende incluir todas las formas tautoméricas de la cierta molécula pequeña.
- 20 Cuando se dibuja "```" a través de un enlace, denota dónde se produce una desconexión o unión del enlace. Por ejemplo, en la estructura química que se muestra a continuación,



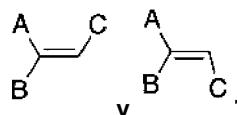
- 25 el grupo R₁ está unido a la posición *para* de un anillo de fluorofenilo a través de un enlace sencillo. Cuando R₁ es fenilo, también puede dibujarse como



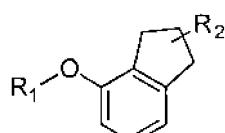
- 30 La línea ondulada "```" significa un enlace con una estereoquímica no definida. Por ejemplo,



- 35 representa una mezcla de

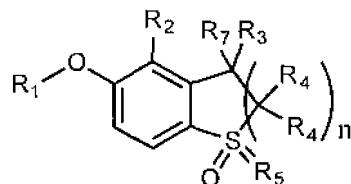


- 40 Cuando se dibuja un enlace a través de un anillo, significa la sustitución en una posición o en un átomo de anillo no específico. Por ejemplo, en la estructura que se muestra a continuación,



R₂ se puede unir a cualquiera de los -CH₂- del anillo de cinco elementos.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I,



I

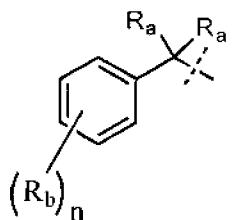
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que:

- 10 R₁ es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;
R₂ es hidrógeno, nitrógeno, ciano, halo, alquilo, heteroalquilo, alquinilo o alquenilo;
15 R₃ es hidrógeno, hidroxi o amino;
cada R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, heteroalquilo y
cicloalquilo, o los dos R₄ y el átomo de carbono están unidos para formar cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo
C₅-C₈;
R₅ es O o NR₆, en el que R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y ciano;
20 R₇ es hidrógeno, deuterio, alquilo, o R₃ y R₇ en combinación forman oxo; y
n es 1 o 2.

En algunas realizaciones, R₁ es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, R₁ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, R₁ es heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, R₁ es cicloalquilo, arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, R₁ es arilo o heteroarilo. En una realización adicional, R₁ es fenilo. En otra realización adicional, R₁ es piridilo. En una realización adicional más, el fenilo o piridilo está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, alcoxi, ciano y alquilo.

25 En alguna realización, R₁ se selecciona del grupo que consiste en ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo.

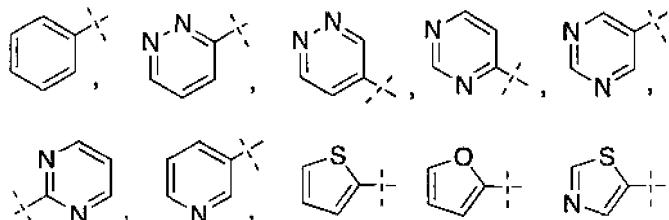
En algunas realizaciones, R₁ es



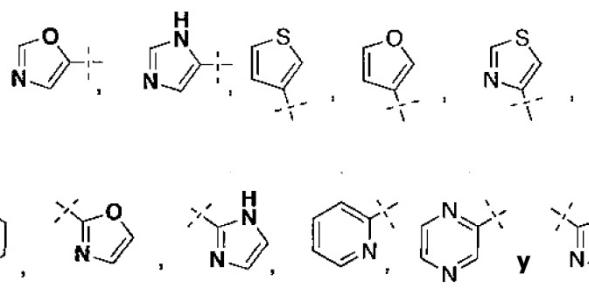
30 ,

en la que cada uno de R_a es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o dos R_a y el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillos heterocíclico o de todo átomos de carbono de 4-8 elementos, n es 0, 1, 2, 3 o 4, y cada uno o R_b se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi, ciano y alquilo cuando están presentes múltiples R_b.

En algunas realizaciones, R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en:



40



5 y los anillos especificados para R₁ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos para arilo y heteroarilo. En una realización adicional, el/los sustituyente/s se selecciona/n del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₄, alcoxí C₁-C₄ y ciano.

10 En algunas realizaciones, R₂ es nitró, ciano, halo, alquilo, heteroalquilo, alquinilo o alquenilo. En algunas realizaciones, R₂ es ciano, halo, alquilo, heteroalquilo o alquinilo. En algunas realizaciones, R₂ es ciano, halo o alquilo. En algunas realizaciones, R₂ es halo o alquilo. En una realización adicional, R₂ es fluoroalquilo. En una realización adicional más, R₂ es fluoroalquilo C₁-C₄. Los ejemplos de fluoroalquilo C₁-C₄ incluyen, pero sin limitación, -CH₂F, -CHF₂, -CF₂CH₃ y similares.

15 En algunas realizaciones, R₃ es hidroxi o amino. En algunas realizaciones, R₃ es hidroxi. En algunas realizaciones, R₃ es amino. En una realización adicional, R₃ es NH₂.

20 En algunas realizaciones, cada R₄ es independientemente hidrógeno o flúor. En algunas realizaciones, cada R₄ es hidrógeno. En algunas realizaciones, cada R₄ es flúor. En algunas realizaciones, al menos un R₄ es flúor.

25 En algunas realizaciones, R₅ es O, N-CN o NH. En algunas realizaciones, R₅ es O. En algunas realizaciones, R₅ es NH. En algunas realizaciones, R₅ es N-CN.

30 En algunas realizaciones, R₇ es hidrógeno o deuterio. En algunas realizaciones, R₇ es alquilo. En una realización adicional, R₇ es alquilo C₁-C₄.

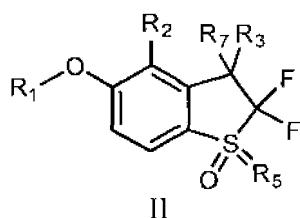
35 En algunas realizaciones, R₃ es hidroxi o amino y R₇ es hidrógeno. En algunas realizaciones adicionales, R₁ es arilo o heteroarilo. En una realización adicional, R₂ es ciano, halo o alquilo. En una realización adicional más, R₄ es flúor.

40 En algunas realizaciones, R₃ es hidroxi o amino y R₂ es ciano, halo o alquilo. En una realización adicional, R₂ es fluoroalquilo. En una realización adicional más, al menos un R₄ es flúor. En una realización adicional más, n es 1.

45 En algunas realizaciones, R₅ es O o NH y R₇ es hidrógeno. En algunas realizaciones adicionales, R₁ es arilo o heteroarilo. En una realización adicional, R₂ es ciano, halo o alquilo. En una realización adicional más, al menos un R₄ es flúor.

50 En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones adicionales, R₃ es hidroxi o amino y R₄ es flúor. En una realización adicional, R₁ es arilo o heteroarilo. En una realización adicional más, R₁ es fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, ciano y alquilo.

55 40 También se desvela un compuesto que tiene la estructura de Fórmula II



55 45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que:

R₁ es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;
R₂ es hidrógeno, nitró, ciano, halo, alquilo, heteroalquilo, alquinilo o alquenilo;

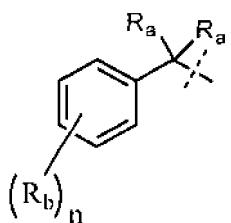
R₃ es hidrógeno, hidroxi o amino;

R₅ es O o NR₆, en el que R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y ciano; y R₇ es hidrógeno, deuterio, alquilo, o R₃ y R₇ en combinación forman oxo.

- 5 En algunas realizaciones, R₁ es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, R₁ es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, R₁ es heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, R₁ es cicloalquilo, arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, R₁ es arilo o heteroarilo. En una realización adicional, R₁ es fenilo. En otra realización adicional, R₁ es piridilo. En una realización adicional más, el fenilo o piridilo está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en 10 halo, alcoxi, ciano y alquilo.

En alguna realización, R₁ se selecciona del grupo que consiste en ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo.

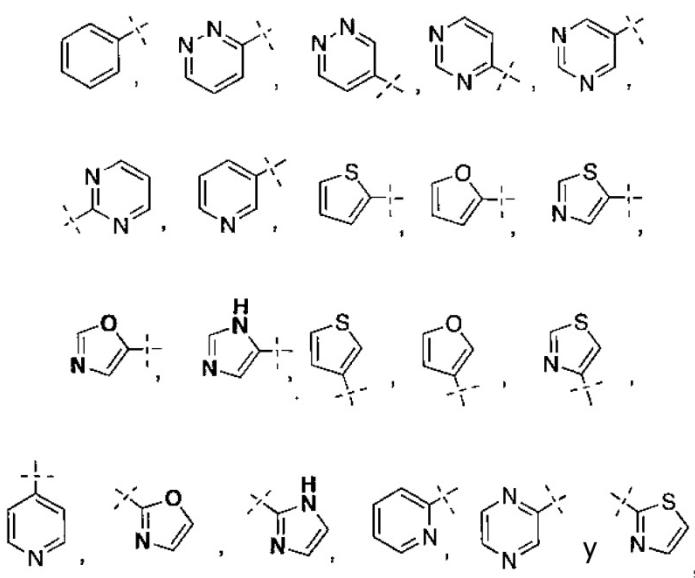
- 15 En algunas realizaciones, R₁ es



- 20 en la que cada uno de R_a es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o dos R_a y el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillos heterocíclico o de todo átomos de carbono de 4-8 elementos, n es 0, 1, 2, 3 o 4, y cada uno de R_b se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi, ciano y alquilo cuando están presentes múltiples R_b.

En algunas realizaciones, R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en:

25



- 30 y los anillos especificados para R₁ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos para arilo y heteroarilo. En una realización adicional, el/los sustituyente/s se selecciona/n del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y ciano.

- En algunas realizaciones, R₂ es nitro, ciano, halo, alquilo, heteroalquilo, alquinilo o alquenilo. En algunas realizaciones, R₂ es ciano, halo, alquilo, heteroalquilo o alquinilo. En algunas realizaciones, R₂ es ciano, halo o alquilo. En algunas realizaciones, R₂ es halo o alquilo. En una realización adicional, R₂ es fluoroalquilo. En una realización adicional más, R₂ es fluoroalquilo C₁-C₄. Los ejemplos de fluoroalquilo C₁-C₄ incluyen, pero sin limitación, -CH₃F, -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃ y similares.

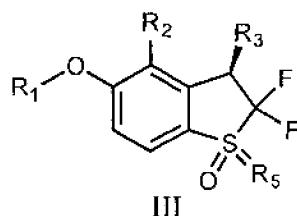
En algunas realizaciones, R_3 es hidroxi o amino. En algunas realizaciones, R_3 es hidroxi. En algunas realizaciones, R_3 es amino. En una realización adicional, R_3 es NH_2 .

5 En algunas realizaciones, R_5 es O, N-CN o NH. En algunas realizaciones, R_5 es O. En algunas realizaciones, R_5 es NH. En algunas realizaciones, R_5 es N-CN.

En algunas realizaciones, R_7 es hidrógeno o deuterio, en algunas realizaciones, R_7 es alquilo. En una realización adicional, R_7 es alquilo C₁-C₄.

10 En algunas realizaciones, R_5 es O o NH y R_7 es hidrógeno. En una realización adicional, R_3 es hidroxi.

También se desvela un compuesto que tiene la estructura de Fórmula III



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R_1 es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R_2 es hidrógeno, nitró, ciano, halo, alquilo, heteroalquilo, alquinilo o alquenilo;

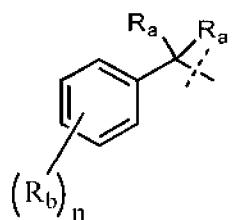
20 R_3 es hidroxi o amino; y

R_5 es O o NR_6 , en el que R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y ciano.

En algunas realizaciones, R_1 es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, R_1 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, R_1 es heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, R_1 es cicloalquilo, arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, R_1 es arilo o heteroarilo. En una realización adicional, R_1 es fenilo. En otra realización adicional, R_1 es piridilo. En una realización adicional más, el fenilo o piridilo está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, alcoxi, ciano y alquilo.

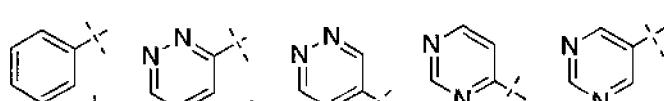
30 En algunas realizaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo.

En algunas realizaciones, R_1 es

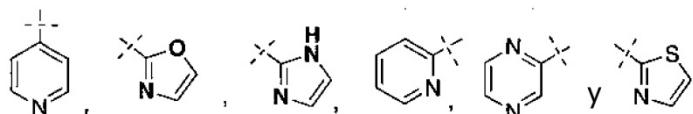
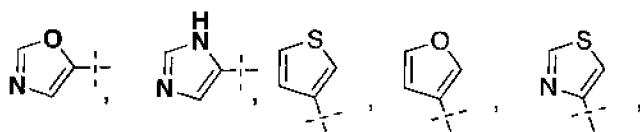
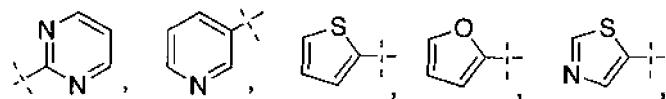


35 en la que cada R_a es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o dos R_a y el átomo de carbono al que están unidos para formar un sistema de anillo heterocíclico o todo carbono de 4-8 elementos, n es 0, 1, 2, 3 o 4, y cada R_b se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi, ciano y alquilo cuando están presentes múltiples R_b .

40 En algunas realizaciones, R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en:



45



5

y los anillos especificados para R₁ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos para arilo y heteroarilo. En una realización adicional, el/los sustituyente/s se selecciona/n del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y ciano.

10

En algunas realizaciones, R₂ es nitró, ciano, halo, alquilo, heteroalquilo, alquinilo o alquenilo. En algunas realizaciones, R₂ es ciano, halo, alquilo, heteroalquilo o alquinilo. En algunas realizaciones, R₂ es ciano, halo o alquilo. En algunas realizaciones, R₂ es halo o alquilo. En una realización adicional, R₂ es fluoroalquilo. En una realización adicional más, R₂ es fluoroalquilo C₁-C₄. Los ejemplos de fluoroalquilo C₁-C₄ incluyen, pero sin limitación, -CH₂F, -CHF₂, -CF₂CH₃ y similares.

En algunas realizaciones, R₃ es hidroxi. En algunas realizaciones, R₃ es amino. En una realización adicional, R₃ es NH₂.

20 En algunas realizaciones, R₅ es O, N-CN o NII. En algunas realizaciones, R₅ es O. En algunas realizaciones, R₅ es NH. En algunas realizaciones, R₅ es N-CN.

El compuesto de Fórmula III puede tener un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 50 %. En algunas realizaciones, R₅ es O y el compuesto tiene un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 71 %, al menos aproximadamente el 72 %, al menos aproximadamente el 73 %, al menos aproximadamente el 74 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 76 %, al menos aproximadamente el 77 %, al menos aproximadamente el 78 %, al menos aproximadamente el 79 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 81 %, al menos aproximadamente el 82 %, al menos aproximadamente el 83 %, al menos aproximadamente el 84 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 86 %, al menos aproximadamente el 87 %, al menos aproximadamente el 88 %, al menos aproximadamente el 89 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 91 %, al menos aproximadamente el 92 %, al menos aproximadamente el 93 %, al menos aproximadamente el 94 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o al menos aproximadamente el 99 %. En una realización adicional, el compuesto tiene un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 90 %.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

Estructura	Número de ejemplo	Nombre IUPAC
	1	(R)-3-((4-bromo-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo

40

(continuación)

Estructura	Número de ejemplo	Nombre IUPAC
	2	(3 <i>R</i>)-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-3-hidroxi-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-4-carbonitrilo
	3	(<i>R</i>)-3-((4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo
	9	1,1-Dióxido de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno
	11	1,1-Dióxido de 4-cloro-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[5]tiofeno
	14	1,1-Dióxido de 5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno
	18	1,1-Dióxido de 5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[5]tiofeno
	19	1,1-Dióxido de 3-amino-4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno
	22	1,1-Dióxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[5]tiofeno

(continuación)

Estructura	Número de ejemplo	Nombre IUPAC
	23	1,1-Dioxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[5]tiofeno
	25	1,1-Dioxido-3-d de 5-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[5]tiofeno
	26	3-((3-Amino-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo
	29	3-((4-(Difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo
	32	1-Óxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -1λ 4-benzo[b]tiofeno
	35	1,1-Dioxido de 5-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno
	37	5-((4-(Difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)nicotinonitrilo
	40	3-((4-(Difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il-3-d)oxi)-5-fluorobenzonitrilo

(continuación)

Estructura	Número de ejemplo	Nombre IUPAC
	41	(<i>R</i>)-3-((3-Amino-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo
	42	3-((2,2-Difluoro-4-(fluorometil)-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo
	43	(<i>R</i>)-3-((4-(Difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il-3-d)oxi)-5-fluorobenzonitrilo
	46	(<i>R</i>)-3-((4-(Difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-metilbenzonitrilo
	52	1-Óxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -1λ ⁴ -benzo[b]tiofeno
	53	1-Óxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -1λ ⁴ -benzo[b]tiofeno
	55	1,1-Dióxido de (<i>R</i>)-3-amino-4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno

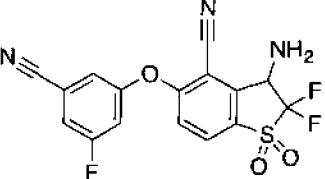
(continuación)

Estructura	Número de ejemplo	Nombre IUPAC
	57	(<i>R</i>)-4-Bromo-5-(3-chloro-5-fluoro-fenoxy)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-3 <i>H</i> -benzotiofen-3-ol
	63	3-((4-Etinil-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo
	75	1,1-Dióxido de (<i>R</i>)-4-bromo-5-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno
	77	1,1-Dióxido de (<i>R</i>)-4-bromo-2,2-difluoro-5-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno
	78	(<i>R</i>)-5-((4-Bromo-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)nicotinonitrilo
	84	(<i>R</i>)-3-((4-bromo-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)benzonitrilo
	85	(<i>R</i>)-3-((4-cloro-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo
	89	(<i>R</i>)-3-((4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)benzonitrilo

(continuación)

Estructura	Número de ejemplo	Nombre IUPAC
	90	1,1-Diôxido de (<i>R</i>)-4-(difluorometil)-5-(3,4-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno
	98	1,1-Diôxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno
	100	1,1-Diôxido de 5-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo
	105	5-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metil-1,1-dioxo-benzotiofen-4-carbonitrilo
	109	1-[[4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxo-3H-benzotiofen-5-il]oximetil]ciclopropanocarbonitrilo
	110	2,2-di fluoro-3-hidroxi-5-isopropoxi-3-metil-1,1-dioxo-benzotiofen-4-carbonitrilo
	112	(3 <i>R</i>)-5-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metil-1,1-dioxo-benzotiofen-4-carbonitrilo
	116	(3 <i>R</i>)-4-bromo-5-(3-bromo-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-3 <i>H</i> -benzotiofen-3-amina

(continuación)

Estructura	Número de ejemplo	Nombre IUPAC
	118	3-amino-5-(3-ciano-5-fluoro-fenoxy)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-3H-benzotiofen-4-carbonitrilo.

Las entidades químicas descritas en el presente documento son útiles para el tratamiento o en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por HIF-2 α , incluyendo, pero sin limitación, cánceres.

En muchos cánceres humanos, se ha atribuido un papel a HIF-2 α en la génesis tumoral y en la progresión tumoral.

5 Uno de los vínculos más fuertes entre la actividad de HIF-2 α y la enfermedad está en el carcinoma de células renales (CCR), incluido el carcinoma de células renales de células claras (ccRCC) (revisado en Shen y Kaelin, *Seminars in Cancer Biology* 23: 18-25, 2013). Más del ochenta por ciento de ccRCC tiene VHL defectuosa, ya sea a través de la eliminación, mutación o modificación posterior a la traducción. La VHL defectuosa en ccRCC produce proteínas HIF- α constitutivamente activas independientemente del nivel de oxígeno. Una serie de estudios que usan

10 enfoques de ganancia de función y pérdida de función en modelos de ratones con xenoinjerto han demostrado claramente que HIF-2 α es el sustrato oncogénico clave de VHL (Kondo, *et al.* *Cancer Cell* 1: 237-246, 2002; Kondo, *et al.* *PLoS Biology* 1: 439-444, 2002; Maranchi, *et al.* *Cancer Cell* 1: 247-255, 2002; y Zimmer, *et al.* *Mol. Cancer Res.* 2: 89-95, 2004). En estos estudios, la atenuación biológica de HIF-2 α en los tumores nulos en VHL inhibió la

15 formación de tumores de una manera análoga a la reintroducción de VHL. Asimismo, la sobreexpresión de HIF-2 α superó la función supresora de tumores de VHL. Además, el polimorfismo de un solo nucleótido en HIF-2 α , que volvió a HIF-2 α refractario a la degradación mediada por PHD, se ha relacionado con el aumento del riesgo de padecer cáncer de riñón. Asimismo, los análisis inmunohistoquímicos de células tubulares renales morfológicamente normales muestran una activación de HIF, lo que respalda un papel patológico precoz y dominante en la enfermedad (Mandriota, *et al.* *Cancer Cell* 1: 459-468, 2002; Raval, *et al.* *Mol. Cell. Biol.* 25: 5675-5686, 2005). Además de su

20 papel en la iniciación tumoral, el eje de VHL-HIF-2 α se ha implicado en la metástasis tumoral de ccRCC Vanharanta *et al.* *Nature Medicine* 19: 50-59, 2013). Los estudios genéticos sobre HIF-1 α han conducido a la hipótesis de que HIF-1 α actúa como un supresor tumoral en el cáncer de riñón. HIF-1 α reside en un cromosoma frecuentemente eliminado en ccRCC y la eliminación del crecimiento del tumor aumentado en HIF-1 α en ratones (revisado en Shen y Kaelin, *Seminars in Cancer Biology* 23: 18-25, 2013). En conjunto, estos datos apoyan la posible utilidad terapéutica

25 de los agentes dirigidos a HIF-2 α para el tratamiento de ccRCC.

La enfermedad de VHL es un síndrome autosómico dominante que no solo predispone a los pacientes al cáncer de riñón (~70 % de riesgo de por vida), sino también a hemangioblastomas, feocromocitoma y tumores neuroendocrinos pancreáticos. La enfermedad de VHL produce tumores con proteínas HIF- α constitutivamente activas, la mayoría de las cuales depende de la actividad de HIF-2 α (Maher, *et al.* *Eur. J. Hum. Genet.* 19: 617-623, 2011). HIF-2 α se ha relacionado con los cánceres de la retina, glándula suprarrenal y páncreas a través de la enfermedad de VHL y mutaciones de activación. Recientemente, se han identificado mutaciones de HIF-2 α de ganancia de función en la eritrocitosis y el paraganglioma con policitemia (Zhuang, *et al.* *NEJM* 367: 922-930, 2012; Percy, *et al.* *NEJM* 358: 162-168, 2008; y Percy, *et al.* *Am. J. Hematol.* 87: 439-442, 2012). De forma destacable, se ha demostrado que una serie de productos génicos conocidos específicos de la diana HIF-2 α (por ejemplo, VEGF, PDGF y ciclina D1) desempeñan un papel fundamental en los cánceres derivados de riñón, hígado, colon, pulmón y cerebro. De hecho, se han aprobado terapias dirigidas contra uno de los productos génicos clave regulados por HIF-2 α , VEGF, para el tratamiento de estos cánceres.

40 Debido a la mala vascularización, el entorno intratumoral de los tumores de rápido crecimiento es normalmente hipóxico, una condición que activa a HIF- α , lo que apoya la supervivencia y la proliferación de las células tumorales. Los estudios han demostrado una correlación entre la sobreexpresión de HIF-2 α y un pronóstico desfavorable en múltiples cánceres, incluyendo astrocitoma, de mama, cervical, colorrectal, glioblastoma, glioma, de cabeza y cuello, hepatocelular, de pulmón no microcítico, melanoma, neuroblastoma, de ovario y próstata, brindando apoyo a HIF-2 α como una diana terapéutica para estas enfermedades (revisado en Keith, *et al.* *Nature Rev. Cancer* 12: 9-22, 2012). Además, se ha encontrado en muchos cánceres la inactivación epigenética de la expresión de VHL y, por lo tanto, la activación constitutiva de las proteínas HIF- α , incluyendo CCR, mieloma múltiple, retinoblastoma, CPNMC, tumores endocrinos pancreáticos, carcinoma de células escamosas, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y carcinoma de células escamosas esofágicas (revisado en Nguyen, *et al.* *Arch. Pharm. Res* 36: 252-263, 2013).

50 Específicamente, Se ha demostrado que IMF-2 α desempeña un papel importante en el cáncer colorrectal mutante APC mediante el control de los genes implicados en la proliferación, la utilización de hierro y la inflamación (Xue, *et al.* *Cancer Res.* 72: 2285-2293, 2012; y Xue y Shah, *Carcinogenesis* 32: 163-169, 2013). En el carcinoma hepatocelular (CHC), la desactivación de HIF-2 α en modelos preclínicos redujo la expresión de los genes VEGF y

ciclina D1 tanto *in vitro* como *in vivo*, lo que produjo la inhibición de la proliferación celular y el crecimiento tumoral (He, *et al.*, *Cancer Sci.* 103: 528-534, 2012). Además, el cincuenta por ciento de los pacientes con CPNM tienen una sobreexpresión de la proteína HIF-2 α , que se correlaciona enormemente con la expresión de VEGF y, lo que es más importante, con una baja supervivencia global. HIF-1 α también está sobreexpresado en muchos pacientes con 5 cáncer de pulmón. Sin embargo, a diferencia de HIF-2 α , la expresión de HIF-1 α no se correlaciona con una supervivencia global reducida (Giatromanolaki, *et al.* *Br. J. Cancer* 85: 881-890, 2001). En ratones modificados mediante ingeniería genética con tumores HIF-2 α y KRAS mutantes no degradables, se observaron un aumento de 10 la carga tumoral y una menor supervivencia en comparación con los ratones con solo la expresión de KRAS mutante (Kim, *et al.* *J. Clin. Invest.* 119: 2160-2170, 2009). Esta investigación demuestra que HIF-2 α contribuye al crecimiento tumoral y a la progresión en el cáncer de pulmón y sugiere una relación con el pronóstico clínico en el 15 CPNM. Asimismo, la actividad de HIF-2 α se ha relacionado con la progresión de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el cáncer de pulmón en modelos de ratones (Karoor, *et al.* *Cancer Prev. Res.* 5: 1061-1071, 2012). Sin embargo, la eliminación genética de HIF-2 α en un modelo de ratón mutante KRAS aumentó el crecimiento 20 tumoral a través de la reducción del gen supresor de tumores Segb3a1 (Mazumdar, *et al.* *PNAS* 107: 14182-14187, 2010). En total, estos estudios implican a HIF-2 α en la progresión del cáncer de pulmón, pero sugieren que el 25 mantenimiento del nivel basal de HIF-2 α puede ser beneficioso. También se ha demostrado que la actividad de HIF-2 α es importante en los cánceres del sistema nervioso central (Holmquist-Mengelbier, *et al.* *Cancer Cell* 10: 413-423, 2006; y Li, *et al.* *Cancer Cell* 15: 501-513, 2009). En modelos animales preclínicos de neuroblastoma, la desactivación de HIF-2 α redujo el crecimiento tumoral. Además, los altos niveles de proteína de HIF-2 α se 30 correlacionaron con la enfermedad avanzada, el mal pronóstico y los niveles altos de VEGF. De manera similar, la mala supervivencia en el glioma se correlacionó con la expresión de HIF-2 α . Asimismo, la inhibición de HIF-2 α en células madre de glioma redujo la proliferación celular y la supervivencia *in vitro* y el inicio de tumores *in vivo*. Curiosamente, mientras que HIF-1 α se expresa tanto en progenitores neuronales como en células madre de tumores 35 cerebrales, HIF-2 α solo se expresa en estas últimas. Además, la supervivencia del glioma se correlaciona con los niveles de HIF-2 α , pero no de HIF-1 α .

Aproximadamente el 50 % de los pacientes con cáncer reciben radioterapia, ya sea sola o en combinación con otras terapias. La hipoxia tumoral se ha asociado durante mucho tiempo con la resistencia a la radioterapia. Por lo tanto, la 40 inhibición de HIF-2 α podría mejorar la respuesta a la radiación de las células cancerosas/tumorales. Bhatt y colaboradores demostraron que la disminución de los niveles de HIF-2 α conduce a una mayor sensibilidad a la radiación ionizante en estirpes celulares de carcinoma de células renales (Bhatt, *et al.* *BJU Int.* 102: 358-363, 2008). Asimismo, Bertout y colaboradores demostraron que la inhibición de HIF-2 α potencia la efectividad de la radiación a través de un aumento de la apoptosis dependiente de p53 (Bertout, *et al.* *PNAS* 106: 14391-14396, 2009).

45 Múltiples grupos han informado de sus intentos por descubrir inhibidores de la actividad HIF- α . Estos esfuerzos incluyen inhibidores irreversibles, moléculas pequeñas, péptidos cílicos y productos naturales (Cardoso, *et al.* *Protein Sci.* 21: 1885-1896, 2012; Miranda, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 135: 10418-10425, 2013; Tan, *et al.* *Cancer Res.* 65: 605-612, 2005; WO2013011033; y WO2013057101). También se han descrito algunos enfoques indirectos no específicos para bloquear la actividad de la proteína HIF- α (Zimmer, *et al.* *Mole Cell* 32: 838-848, 2008; y Carew, *et al.* *PLoS ONE* 7: e31120, 2012). Los mecanismos moleculares publicados de estos enfoques incluyen reducción 50 de los niveles de ARNm de HIF-1 α , disminución de la síntesis de proteínas HIF-1 α , aumento de la degradación de HIF-1 α , disminución de la heterodimerización de la subunidad de HIF, disminución de la unión de HIF al ADN y disminución de la actividad de transcripción de HIF. Por ejemplo, se informa que la acriflavina, un agente antibacteriano, se une directamente al dominio PAS-B de HIF-1 α y HIF-2 α , y bloquea su interacción con HIF-1 β , 55 bloqueando así la transcripción del gen dependiente de HIF y conduciendo a un deterioro del crecimiento y de la vascularización tumorales (Lee, *et al.* *PNAS* 106: 17910-17915, 2009). Asimismo, se ha informado que la síntesis de proteínas HIF-1 α es bloqueada por varias moléculas, incluyendo rapamicina, temsirolimus, everolimus, glicósidos cardíacos, agentes de direccionamiento de microtúbulos (taxotere) e inhibidores de topoisomerasa (topotecán). Los fármacos que inducen la degradación de HIF-1 α incluyen inhibidores de la HSP90, por ejemplo, 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, y antioxidantes, tales como el ascorbato. Las antraciclinas, tales como la doxorubicina y la 60 daunorubicina, se unen al ADN y bloquean la unión de HIF-1 α y HIF-2 α en células cultivadas, y también bloquean la expresión dependiente de HIF-1 α de los factores de crecimiento angiogénicos, lo que conduce a un deterioro del crecimiento tumoral (Semenza, *Trends Pharmacol. Sci.* 33: 207-214, 2012). Sin embargo, los intentos por identificar moléculas selectivas que interfieren directamente con la función de HIF-2 α han tenido poco éxito, como lo demuestra la escasez actual de programas clínicos (o preclínicos) dirigidos a este factor de transcripción.

65 El trabajo reciente de los profesores Kevin Gardner y Richard Bruick del Centro Médico del Suroeste de la Universidad de Texas ha revelado un bolsillo único de unión al ligando en un dominio selecto de HIF-2 α que se requiere para la actividad de transcripción de HIF-2 α . Los datos estructurales de alta resolución recopilados contra uno de los dominios PAS de HIF-2 α aislados, tanto solos como en complejos, revelaron una gran cavidad hidratada interna (280 Å^3), muy inusual para una proteína de este tamaño (Scheuermann *et al.* *PNAS* 106: 450-455, 2009; y Key *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, 131: 17647-17654, 2009). Asimismo, se han identificado aglutinantes del dominio PAS B de HIF-2 α (Rogers, *et al.* *J. Med. Chem.* 56: 1739-1747, 2013). La unión de estos ligandos conduce a la inhibición de la actividad de transcripción de HIF-2 α en células (Scheuermann, *et al.* *Nat. Chem. Biol.* 9: 271-276, 2013).

65 En un aspecto, los compuestos o sus composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento son útiles

como inhibidores de HIF-2 α . Por lo tanto, sin desear quedar ligado a ninguna teoría en particular, los compuestos o sus composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno, en el que la activación de HIF-2 α y/o uno o más procesos cadena abajo asociados con la activación o la activación excesiva de HIF-2 α están implicados en la enfermedad, la afección o el trastorno. Por consiguiente, la presente divulgación proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, de una afección o de un trastorno, en el que la activación o la activación excesiva de HIF-2 α está implicada en el estado patológico.

5 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar el carcinoma de células renales de un sujeto con un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El CCR es una de las formas más comunes de cáncer de riñón que surge del túbulo contorneado proximal. El CCR también se conoce como hipernefroma. El tratamiento inicial suele ser una nefrectomía parcial o radical, y sigue siendo el pilar del tratamiento curativo. Cuando el tumor se limita al parénquima renal, la tasa de supervivencia a los 10 5 años es del 60 al 70 %, pero se reduce considerablemente cuando la metástasis se ha diseminado. En general, el CCR es resistente a la radioterapia y la quimioterapia, aunque algunos casos responden a la inmunoterapia. Las 15 terapias dirigidas contra el cáncer tales como sunitinib, temsirolimus, bevacizumab, axitinib, pazopanib, interferón alfa y sorafenib han mejorado las perspectivas del CCR (supervivencia sin progresión), aunque aún no han demostrado una mejor tasa de supervivencia. Los subtipos de CCR incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células renales de células claras, carcinoma de células renales papilar y carcinoma de células renales cromófobo.

20 20 Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede formularse como una composición farmacéutica antes de administrarse a un sujeto. La composición farmacéutica puede comprender aditivos adicionales tales como excipientes, portadores y vehículos farmacéuticamente aceptables. Los excipientes, portadores y vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero sin limitación, agentes de procesamiento y modificadores de la administración de fármacos, por ejemplo, etilenglicol, polietilenglicol (PEG), fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, hidroxipropil- β -cyclodextrina, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico y similares, así como combinaciones de dos o más de los mismos.

25 30 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar por vía enteral, oral, parenteral, sublingual, rectal o tópica en una dosis unitaria que contiene excipientes, portadores o vehículos farmacéuticamente aceptables. En general, la dosis unitaria es una dosis suficiente para que el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable logre el efecto terapéutico deseado. Los 35 modos adecuados de administración incluyen la administración oral, subcutánea, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intraocular, subdural, vaginal, gastrointestinal, y similares. El compuesto o su sal también se pueden administrar como profármacos, de modo que los profármacos experimentan transformación en el cuerpo del sujeto tratado para formar un principio terapéuticamente activo.

40 40 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable descrito en el presente documento puede estar en cualquier forma adecuada para el fin de administración pretendido, incluyendo, por ejemplo, una forma de dosificación sólida o líquida. La forma farmacéutica líquida puede incluir solución, suspensión, gel blando, jarabe, elixir o emulsión. Normalmente, se usan vehículos líquidos en la preparación de soluciones, suspensiones y emulsiones. Los vehículos líquidos contemplados para su uso en la práctica de la 45 presente invención incluyen, por ejemplo, agua, solución salina, etilenglicol, propilenglicol, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, aceites o grasas farmacéuticamente aceptables, y similares, así como mezclas de dos o más de los mismos. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados, tales como solubilizantes, emulsionantes, nutrientes, tampones, conservantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes y similares. Los disolventes orgánicos adecuados 50 incluyen, por ejemplo, alcoholes monohídricos, tales como etanol, y alcoholes polihídricos, tales como glicoles. Los aceites adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de semilla de soja, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol y similares. Para la administración parenteral, el vehículo también puede ser un éster oleoso tal como miristato de isopropilo, y similares. Las composiciones de la presente invención también pueden estar en forma de nanopartículas, micropartículas, microcápsulas, encapsulados 55 liposómicos y similares, así como combinaciones de dos o más de los mismos. Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral pueden incluir cápsula, comprimido, píldora, polvo y gránulo. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Los comprimidos y las píldoras también se pueden preparar con recubrimientos entéricos.

60 65 En los casos de una forma farmacéutica sólida, los ejemplos de dosis diarias de los compuestos descritos en el presente documento que se pueden usar son una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosis de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2 mg por kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5 mg por kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10 mg

por kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg por kilogramo de peso corporal, o de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 300 mg por kilogramo de peso corporal. Cuando se administran por vía oral o por inhalación, los ejemplos de dosis diarias son una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 40 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 60 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 70 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 80 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 90 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 400 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 600 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 700 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 900 mg, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 g, o de aproximadamente 20 mg a 300 mg, o de aproximadamente 20 mg a 500 mg, o de aproximadamente 20 mg a 700 mg, o de aproximadamente 20 mg a 1.000 mg, o de aproximadamente 50 mg a 1.500 mg, o de aproximadamente 50 mg a 2.000 mg. Las dosis diarias fijas preferidas incluyen aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, o de aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 1.200 mg, aproximadamente 1.500 mg, o aproximadamente 2.000 mg, independientemente del peso corporal. Sin embargo, se entiende que los pacientes pediátricos pueden requerir dosis más pequeñas y, según la gravedad de la enfermedad y el estado del paciente, las dosis pueden variar. El compuesto se administrará preferentemente una vez al día, pero se puede administrar dos, tres o cuatro veces al día, o cada dos días, o una o dos veces a la semana.

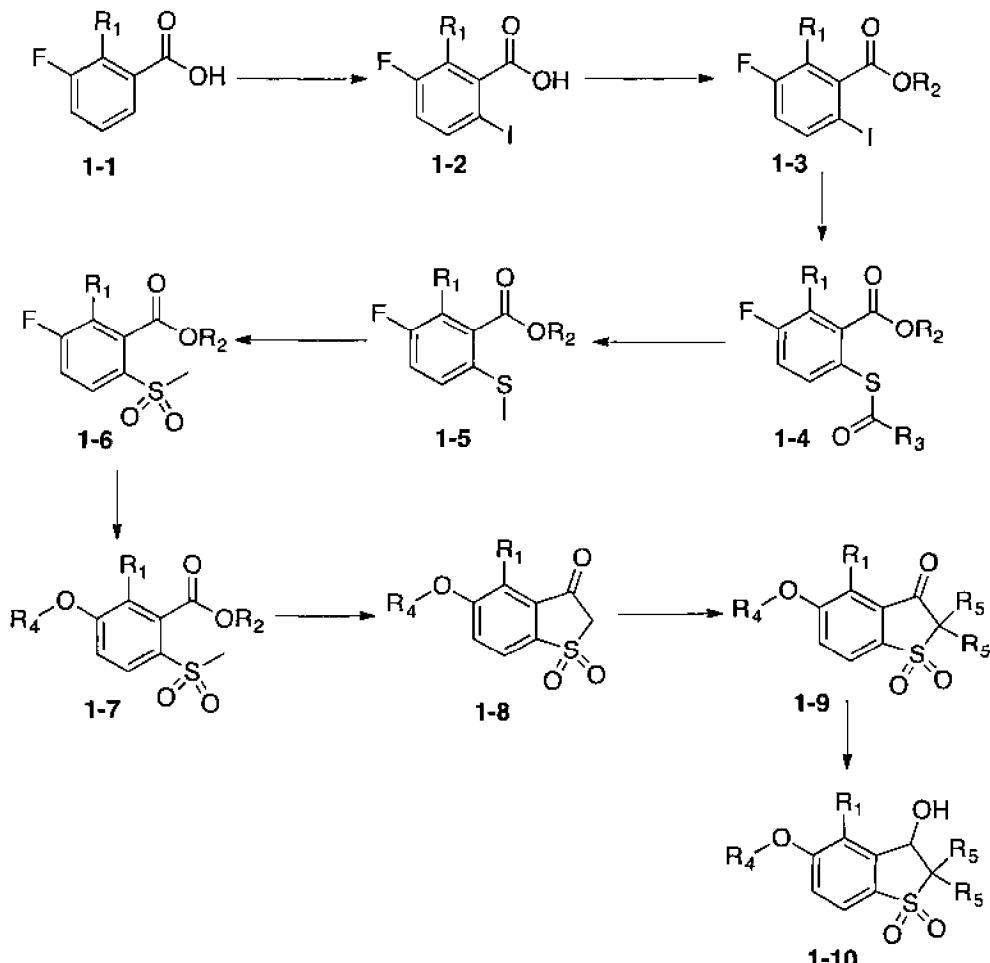
Cuando se formulan como un líquido, la concentración de los compuestos descritos en el presente documento puede ser de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 0,1 mg/ml o de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, pero también puede ser de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml o de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. La formulación líquida podría ser una solución o una suspensión. Cuando se formula como un sólido, por ejemplo, como un comprimido o como un polvo para inhalación, la concentración, expresada como el peso de un compuesto dividido entre el peso total, normalmente será de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,1 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1 %, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 100 %.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Tal como se conoce en la técnica, en general, los liposomas se derivan de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed.; *Methods in Cell Biology*; Volumen XIV; ISBN: 978-0-12-564114-2; Academic Press, Nueva York, N. W.; 1976 y Medina, Zhu y Kairemo; "Targeted Liposomal Drug Delivery in Cancer"; en *Current Pharm. Des.* 10: 2981-2989, 2004. Para obtener información adicional con respecto a la formulación y administración de fármacos, véase "Remington: The Science and Practice of Pharmacy"; Lippincott Williams y Wilkins; 21^a edición; Filadelfia, ISBN-10: 0781746736; 2005.

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden prepararse por las vías descritas a continuación. Los materiales usados en el presente documento están disponibles en el mercado o se preparan mediante métodos sintéticos generalmente conocidos en la técnica. Estos esquemas no se limitan a los compuestos enumerados en los ejemplos ni a ningún sustituyente en particular, que se emplee con fines ilustrativos. Aunque se describen diversas etapas y se representan en los **Esquemas 1-4**, en algunos casos, las etapas pueden realizarse en un orden diferente al orden mostrado en los **Esquemas 1-4**. Se pueden realizar varias modificaciones a estos esquemas de reacción de síntesis y se sugerirán a un experto en la materia que se haya referido a la divulgación contenida en la presente solicitud. Las numeraciones o los grupos *R* de cada esquema no se corresponden necesariamente a los de

las reivindicaciones u otros esquemas o tablas del presente documento.

Esquema 1

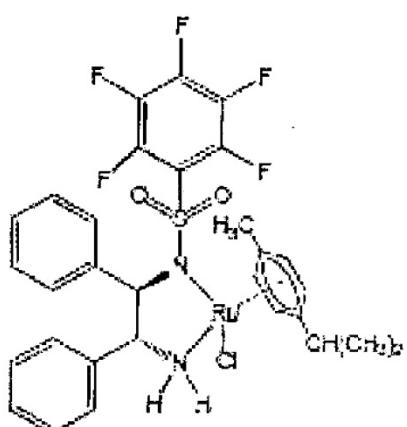


5

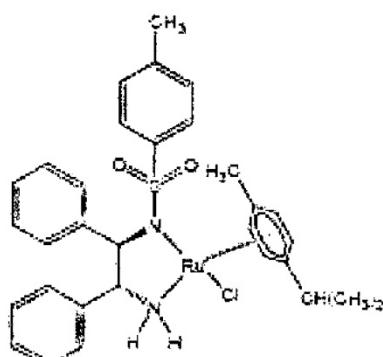
En algunas realizaciones, los compuestos de la Fórmula 1-10 se preparan de acuerdo con las etapas descritas en el Esquema 1, en el que R₁ es halo, ciano, alquilo, alquenilo o alquinilo, R₄ es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, y R₅ es flúor o alquilo, o dos R₅ y el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C₃-C₈ o heterocicloalquilo C₅-C₈. La síntesis comienza con los compuestos de Fórmula 1-1. La ortoyodinación de 1-1 proporciona compuestos de Fórmula 1-2. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico adecuado en presencia de yodo y un catalizador de paladio a una temperatura elevada si es necesario. Tras la esterificación de 1-2, el éster 1-3 resultante puede experimentar una reacción de acoplamiento catalizada por metal de transición con un tioato, por ejemplo, etanotioato de potasio o etanotioato de sodio, dando compuestos de Fórmula 1-4. Los catalizadores de metales de transición adecuados incluyen, pero sin limitación, Pd(PPh₃)₄, complejo de cloroformo y Pd₂(dba)₃, o Pd(OAc)₂ en presencia o ausencia de un ligando adecuado. La hidrólisis de los compuestos de Fórmula 1-4 seguida de la alquilación del tiofenol intermedio resultante con un haluro de alquilo, por ejemplo, yoduro de metilo, da compuestos de Fórmula 1-5. La hidrólisis y la alquilación se pueden llevar a cabo en un procedimiento de un solo recipiente sin purificación. En algunas realizaciones, esto se lleva a cabo tratando compuestos de Fórmula 1-4 con una base de carbonato en un disolvente adecuado a temperatura ambiente o cerca de la misma durante un período que varía de 0,1 a 24 horas, seguido de la adición de un haluro de alquilo. Las bases de carbonato incluyen, pero sin limitación, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de potasio y bicarbonato de cesio. La oxidación de los compuestos de Fórmula 1-5, dando compuestos de Fórmula 1-6 se puede realizar mediante varios métodos conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, oxidación catalizada por RuCl₃ en presencia de NaIO₄, oxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico (mCPBA) y oxidación con Oxone®. Los compuestos de Fórmula 1-6 se someten luego a una reacción de sustitución aromática nucleófila (SNAr) con R₄OH (en el que R₄ es alquilo, arilo o heteroarilo), dando compuestos de Fórmula 1-7. La temperatura para llevar a cabo la reacción de SNAr puede depender de la reactividad de R₄OH y/o compuestos de Fórmula 1-6. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que varía entre -10 °C y 200 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura es de 30 °C a 120 °C. En algunas otras realizaciones, el intervalo de temperatura es de 0 °C a temperatura ambiente. La ciclación de los compuestos de Fórmula 1-7 se puede efectuar con una base, por ejemplo, hidruro sódico, en un disolvente adecuado, produciendo compuestos de Fórmula 1-8. Tras la ciclación, se puede

introducir varios grupos R_5 . En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula 1-8 se difluoran, dando compuestos de Fórmula 1-9 mediante el tratamiento con un agente de fluoración, por ejemplo, ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazo-niabiciclo[2.2.2]octano (Selectfluor®), en presencia de una base adecuada, por ejemplo, de carbonato de sodio. La reducción de compuestos de Fórmula 1-9 produce compuestos de Fórmula 1-10.

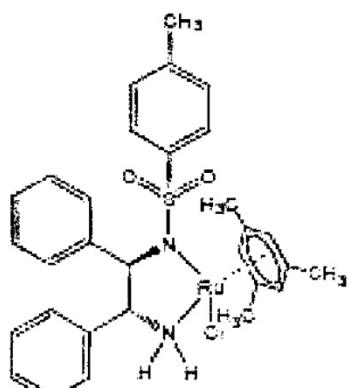
- 5 En algunas realizaciones, la reducción se lleva a cabo con un hidruro, por ejemplo, borohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio, Dando una mezcla racémica. En algunas realizaciones, se lleva a cabo la reducción asimétrica, dando un enantiómero que tiene un exceso enantiomérico como el desvelado en el presente documento. La reducción asimétrica de los compuestos de Fórmula 1-10 se puede realizar química o enzimáticamente. Para una revisión reciente sobre la reducción enzimática de las cetonas, véase Moore, *et al.* *Acc. Chem. Res.* 40: 1412-1419, 10 2007. Los ejemplos de reducción química asimétrica de cetonas incluyen, pero sin limitación, la reducción de Corey-Bakshi-Shibata (CBS), la hidrogenación asimétrica y la hidrogenación de transferencia asimétrica. En algunas realizaciones, la hidrogenación por transferencia asimétrica es catalizada por rutenio. Para ejemplos de métodos y 15 catalizadores para la hidrogenación por transferencia catalizada con rutenio, véanse las patentes de EE. UU. n.º 6.184.381 y 6.887.820. Los catalizadores ilustrativos para la hidrogenación por transferencia asimétrica incluyen, pero sin limitación, los siguientes (que se muestran como la configuración *R*):



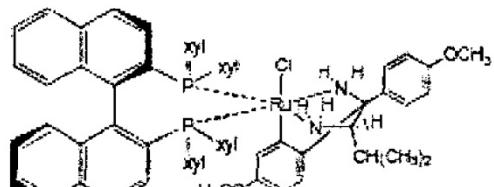
RuCl(FsDPEN)(p-cimeno)



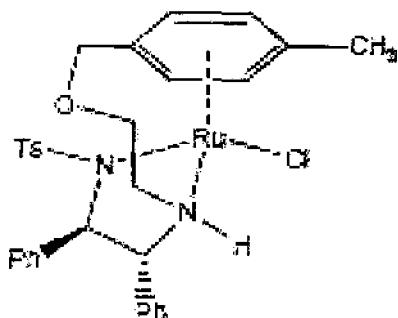
RuCl(TsDPEN)(p-cimeno)



RuCl(TsDPEN)(mesitileno)



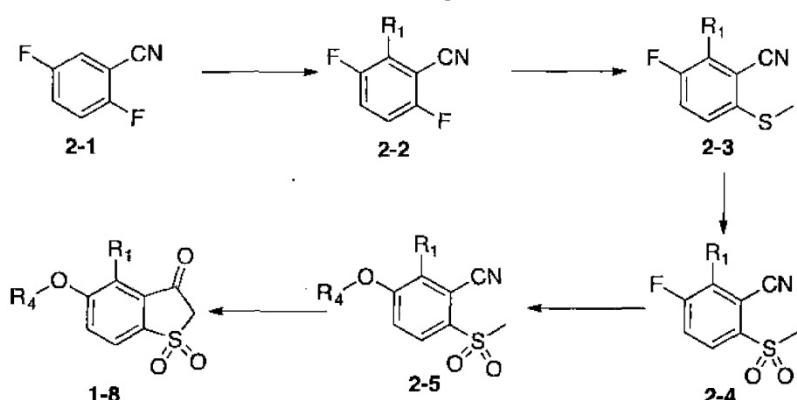
RUCY™



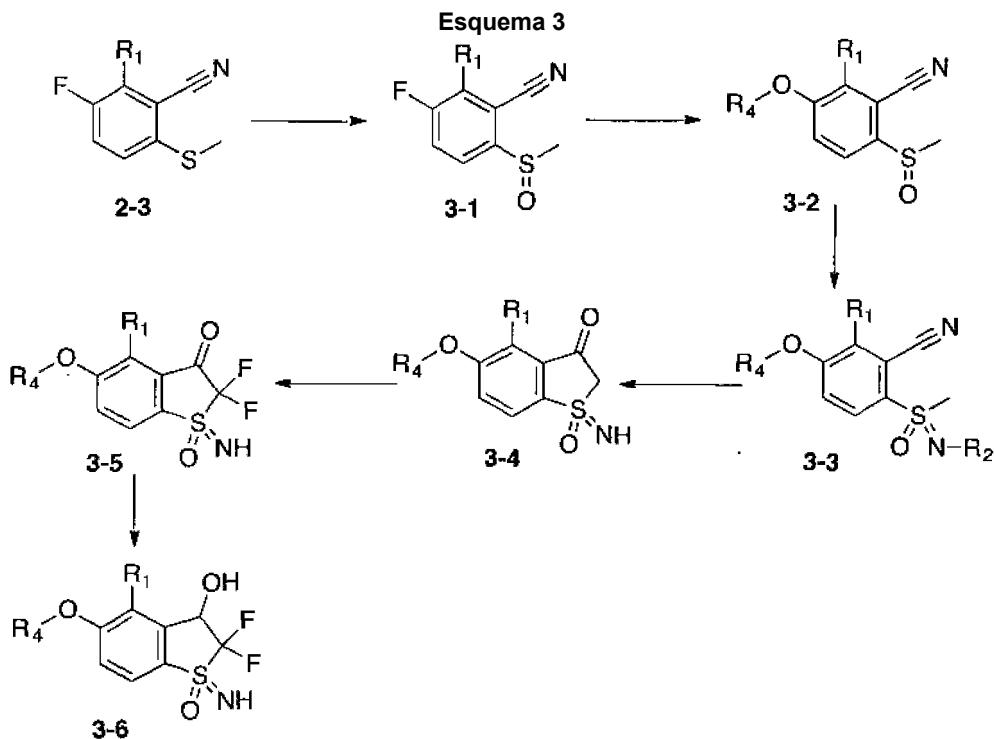
Ts-DENFR

La hidrogenación por transferencia asimétrica se puede realizar a temperatura ambiente o por debajo de la misma. En algunas realizaciones, la hidrogenación por transferencia asimétrica se lleva a cabo a aproximadamente 4 °C. El producto alcohólico puede tener un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 88 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 91 %, al menos aproximadamente el 92 %, al menos aproximadamente el 93 %, al menos aproximadamente el 94 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 96 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 % o incluso superior. Un experto en la materia entiende bien que cambiar la configuración del catalizador conducirá a un producto con la configuración opuesta.

Esquema 2

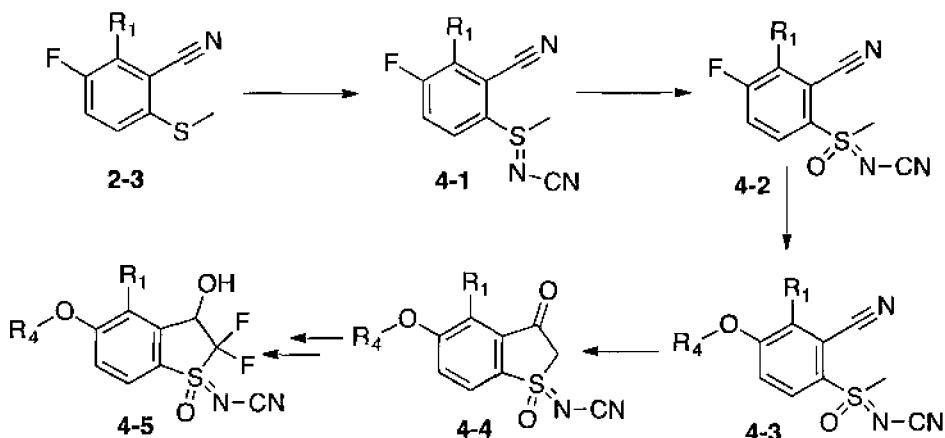


Como alternativa, los compuestos de Fórmula 1-8 se preparan de acuerdo con el Esquema 2. Por ejemplo, la litiación del compuesto 2-1 seguida de la captura del producto intermedio de litio resultante con un electrófilo adecuado da compuestos de Fórmula 2-2. En algunas realizaciones, el electrófilo es *N,N*-dimetilformamida y el R₁ es -CHO. En una realización adicional, -CHO se convierte en -CHF₂ mediante el tratamiento con un reactivo de fluoración, por ejemplo, trifluoruro de dietilaminoazufre. Uno de los flúors de los compuestos de Fórmula 2-2 puede seleccionarse desplazado con un tiometóxido, por ejemplo, tiometóxido de sodio, dando compuestos de Fórmula 2-3. La temperatura de reacción puede estar en un intervalo de -50 a 40 °C. En algunas realizaciones, la temperatura es de o aproximadamente 0 °C. La oxidación de los compuestos de Fórmula 2-3, seguida de la reacción de SNAr con R₄OH y la ciclación mediada por una base, proporciona compuestos de Fórmula 1-8.



- 5 En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula 3-6 se preparan de acuerdo con el **Esquema 3**. La oxidación de compuestos de Fórmula 2-3 da compuestos de Fórmula 3-1. La oxidación se puede realizar con Oxone® o mCPBA. La cantidad de oxidante usado para la oxidación puede ser de aproximadamente 1,5 equivalentes, aproximadamente 1,4 equivalentes, aproximadamente 1,3 equivalentes, aproximadamente 1,2 equivalentes, aproximadamente 1,1 equivalentes o aproximadamente 1,0 equivalentes. La reacción de SNAr de los compuestos de Fórmula 3-1 con R₄OH (en el que R₄ es alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo) en presencia de una base da compuestos de Fórmula 3-2. En esta fase, se puede introducir una fracción de sulfoxima para dar compuestos de Fórmula 3-3 a través de una reacción de inserción catalizada por metal de transición de un donante de nitrógeno adecuado. Los catalizadores de metales de transición adecuados incluyen, pero sin limitación, catalizadores de cobre y rodio, por ejemplo, bis(rodio(*α,α,α',α'-tetrametil-1,3-bencenodipropionato*)) y tetraacetato de dirodio. Los donantes de nitrógeno adecuados incluyen, pero sin limitación, PhI = NNs, cianamida y fluoroalquilamidas, por ejemplo, trifluorometilacetamida. La ciclación de compuestos de Fórmula 3-3 para dar compuestos de Fórmula 3-4 se puede realizar con una base, por ejemplo, hidruro sódico, a aproximadamente la temperatura ambiente. Finalmente, la reducción de compuestos de Fórmula 3-5 como se describe en el **Esquema 1** proporciona compuestos de Fórmula 3-6. Los compuestos de Fórmula 3-6 pueden existir como una mezcla de diastereómeros y/o enantiómeros. Los diastereómeros pueden separarse mediante cromatografía en columna convencional, mientras que los enantiómeros pueden separarse mediante cromatografía en columna quiral.

Esquema 4



25

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula 4-5 se preparan de acuerdo con el **Esquema 4**. La reacción

de los compuestos de Fórmula **2-3** con cianamida en presencia de un oxidante, por ejemplo, (diacetoxido)benceno, produce compuestos de Fórmula **4-1**. La oxidación adicional de los compuestos de Fórmula **4-1** proporciona compuestos de Fórmula **4-2**, que se someten a reacción de SNAr, ciclación y reducción para dar compuestos de Fórmula **4-5**.

5

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ser puramente ilustrativos y no deben considerarse limitantes de ninguna manera. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, 10 cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales.

El análisis de RMN de ^1H y ^{19}F de los compuestos intermedios y compuestos ilustrados se realizó en un sistema magnético 400/54 de Agilent Technologies (que funciona a 399,85 MHz o 376,24 MHz), el software Vnmrj VERSIÓN 3.2. Las secuencias de pulsos se seleccionaron del conjunto de experimentos predeterminado. La frecuencia de referencia se estableció usando TMS como un patrón interno. Los disolventes deuterados típicos se usaron como se indica en los ejemplos individuales.

El análisis de LCMS de los compuestos intermedios y compuestos ilustrados se realizó en un sistema de HPLC de la serie 1200 de Agilent Technologies acoplado a un detector LC/MS de cuadrupolo Agilent Technologies 6150. Los 20 analitos se detectaron mediante absorbancia UV a 220 y 254 nm. Los iones de analitos se detectaron mediante espectrometría de masas en modo negativo y positivo (intervalo de exploración de 110 a 800 UMA, ionización API-ES). Se ejecutó un método de HPLC largo en una columna Phenomenex® Kinetex de 2,6 μm C18 de 100 \AA , columna de 30 x 3,00 mm. La temperatura de la columna se fijó a 40 °C. Las absorciones UV se detectaron a 220 y 254 nm. Las muestras se prepararon como una solución en aproximadamente [:] mezcla de acetonitrilo:agua (v/v). El 25 caudal fue de aproximadamente 0,8 ml/minuto. Los disolventes de elución fueron acetonitrilo y agua, cada uno de los cuales contenía ácido fórmico al 0,1 %. En una ejecución típica, se llevó a cabo un gradiente lineal que comenzó con acetonitrilo al 5 % y agua al 95 %, y que terminó con acetonitrilo al 95 % y agua al 5 % durante 12 minutos. Al final de cada ejecución, la columna se lavó con acetonitrilo al 95 % y agua al 5 % durante 2 minutos.

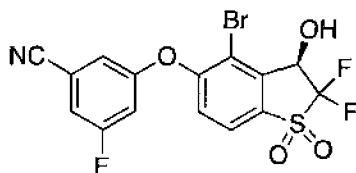
30 El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis de éster de Mosher o con HPLC quiral. El análisis de HPLC quiral se realizó en un sistema de HPLC de la serie 1200 de Agilent Technologies. Los analitos se detectaron mediante absorbancia UV a 220 y 254 nm. A continuación, se proporciona una descripción detallada del método analítico:

35 Columna: Lux® 5 u Cellulose-4 5,0 μm 1000 \AA , 150 x 4,60 mm
 Caudal: 1,5 ml/min
 Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua
 Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo
 40 Lavado con aguja fuerte: Acetonitrilo al 90 %, agua al 10 %
 Lavado con aguja débil: agua al 10 %, acetonitrilo al 90 %
 Volumen de inyección: 2 μl
 Temperatura de la columna: 40 °C
 Temperatura del automuestreador: Temperatura ambiente
 45 Tiempo de ejecución: 5,0 min
 Gradiente: fase móvil A al 60 % y fase móvil B al 40 %

50 La purificación cromatográfica habitual se realizó con los sistemas automatizados Biotage® Isolera™ One que ejecutan el software Biotage® Isolera™ One 2.0.6 (Biotage LLC, Charlotte, NC). Los caudales fueron los valores predeterminados especificados para la columna particular en uso. La cromatografía de fase inversa se realizó usando gradientes de elución de agua y acetonitrilo en columnas KP-C 18-HS Flash + (Biotage LLC) de varios tamaños. La carga típica fue de muestra en bruto de entre 1:50 y 1:1000: RP SiO₂ en peso. La cromatografía de fase normal se realizó usando gradientes de elución de diversos disolventes (por ejemplo, hexano, acetato de etilo, cloruro de metileno, metanol, cloroformo, MTBE, etc.). Las columnas eran cartuchos SNAP que contenían KP-SIL o SNAP Ultra (partículas esféricas de 25 μm) de varios tamaños (Biotage LLC). La carga típica fue de muestra en bruto de entre 1:10 y 1:150: SiO₂ en peso.

55 Los nombres de los compuestos se generaron con ChemBioDraw Ultra versión 13.0 o mol2nam 2.1.0 de OpenEye Scientific Software.

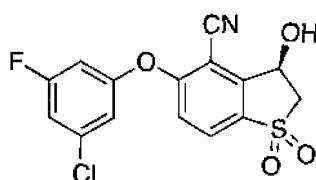
60 **Ejemplo 1**



(*R*)-3-((4-bromo-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 1**)

- 5 Etapa A: Preparación de 2-bromo-3-(3-ciano-5-fluorofenoxy)-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo: Se combinó 2-bromo-3-fluoro-6-metilsulfonil-benzoato de metilo (200 mg, 0,64 mmol) con 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo (132 mg, 0,96 mmol) y *N*, *N*-dimetilformamida (2,5 ml). Se trató la solución en una sola porción con bicarbonato de sodio (108 mg, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con Et₂O y agua, y luego se separó. Se lavó la capa acuosa con Et₂O, luego se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, K₂CO₃ al 10 %, NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando 2-bromo-3-(3-ciano-5-fluorofenoxy)-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo en forma de un aceite de color naranja (276 mg, cuant.). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (d, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,10-7,09 (m, 1H), 7,03-7,00 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).
- 10 15 Etapa B: Preparación de 3-((4-bromo-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se lavó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 77 mg, 1,9 mmol) tres veces con hexano, luego se volvió a suspender en tetrahidrofurano (3,5 ml). La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se trató gota a gota con una solución de 2-bromo-3-(3-ciano-5-fluorofenoxy)-6-metilsulfonil-benzoato de metilo (276 mg, 0,64 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (3,7 ml). Despues de la adición, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La reacción se desactivó con NH₄Cl saturado y se concentró al vacío. Se añadieron acetato de etilo y algo de agua, se volvieron a disolver los sólidos, luego se ajustó el pH de la solución acuosa a 3-4 con KHSO₄ al 10 %. Tras la separación, la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando 3-((4-bromo-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido amarillo pálido (214 mg, 84 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00-7,98 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 4,22 (m, 2H).
- 20 25 30 35 Etapa C: Preparación de 3-((4-bromo-2,2-difluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se trató una mezcla de 3-((4-bromo-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (84 mg, 0,21 mmol) en acetonitrilo (1,2 ml) con Selectfluor® (225 mg, 0,64 mmol) y carbonato de sodio (67 mg, 0,64 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con agua y acetato de etilo, y luego se separó. Se lavó la capa acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando una película de color amarillo claro. Se cromatógrafió el material sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano, dando 3-((4-bromo-2,2-difluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido blanquecino (68 mg, 42 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H).
- 40 45 50 Etapa D: Preparación de (*R*)-3-((4-bromo-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se disolvió 3-((4-bromo-2,2-difluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (34 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (recién desgasificado mediante rociado con nitrógeno, 0,6 ml), y se trató la solución con trietilamina (22 μ l, 0,16 mmol) y ácido fórmico (8,9 μ l, 0,24 mmol). Despues de enfriar hasta 0 °C, se trató la solución con una solución previamente enfriada (0 °C) de sulfonamida(cloro)rutenio (II) de *N*-[(1*R*,2*R*)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxy)etilamino)-etil]-4-metilbenceno ((*R,R*)-Ts-DENEB™, 0,51 mg, 0,8 μ mol) disuelto en diclorometano (0,6 ml). La suspensión resultante se colocó en el refrigerador y se dejó reposar a 4 °C durante 32 horas. La reacción se concentró con una corriente de nitrógeno gaseoso, luego se cromatógrafió en SiO₂ eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/cloroformo, dando el **Compuesto 1** en forma de un sólido blanco (28 mg, 82 %, e.e. > 89 % mediante análisis de éster de Mosher). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 5,41-5,37 (m, 1H), 3,06 (d, 1H).

Ejemplo 2



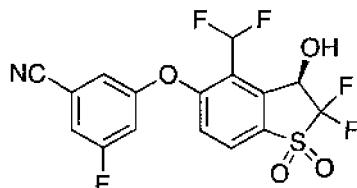
(3*R*)-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-3-hidroxi-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-4-carbonitrilo (**Compuesto 2**)

- Etapa A: Preparación de ácido 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzoico: A un matraz que contiene ácido 2-bromo-3-fluorobenzoico (2,5 g, 11,4 mmol), se añadieron acetato de paladio (II) (128 mg, 5 mol%), yodo (2,9 g, 11,4 mmol) y diacetoxi-yodobenceno (3,68 g, 11,4 mmol), seguidos de *N,N*-dimetilformamida (55 ml). Se agitó la suspensión resultante durante 24 horas a 100 °C. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida casi a sequedad. Se vertió el residuo restante en HCl 0,1 M, luego se extrajo cuatro veces con éter dietílico (porciones de 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución de Na₂S₂O₃ 1 M hasta que se disipó el color púrpura del yodo, luego se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando ácido 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzoico en forma de un sólido beige (1,2 g, rendimiento del 30 %). El sólido en bruto se usó sin purificación adicional.
- Etapa B: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzoato de metilo: Se disolvió ácido 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzoico (0,81 g, 2,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), luego se trató con carbonato de potasio (970 mg, 7,0 mmol) y yodometano (0,44 ml, 7,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La suspensión se disolvió en éter dietílico y agua, y se separó. La capa orgánica se lavó cinco veces con agua, luego con solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, obteniéndose un sólido blanco (0,76 g, rendimiento del 90 %). LCMS ESI (+) m/z 359, 361 (M+H).
- Etapa C: Preparación de 6-(acetiltio)-2-bromo-3-fluorobenzoato de metilo: Se suspendieron 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzoato de metilo (1,26 g, 3,5 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 243 mg, 0,42 mmol) en tolueno/acetona 2:1 (17 ml). La mezcla se roció con argón, luego se trató con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Pd₂dba₃, 192 mg, 0,21 mmol) y etanotioato de potasio (500 mg, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se selló en un tubo, se agitó vigorosamente y se calentó hasta 70 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con cloruro de metileno, se trató con celite, luego se filtró a través de un lecho corto de celite. El filtrado se concentró al vacío, obteniéndose un aceite naranja. Se cromatógrafió la mezcla en bruto en SiO₂ eluyendo con un gradiente de hexanos/acetato de etilo. Se obtuvo 6-(acetiltio)-2-bromo-3-nuorobenzoato de metilo en forma de un aceite amarillo (0,71 g, cuant.). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,44-7,41 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).
- Etapa D: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-(metiltio)benzoato de metilo: Se disolvió 6-(acetiltio)-2-bromo-3-fluorobenzoato de metilo (1,21 g, 3,9 mmol) en metanol (12 ml) y se desgasificó con argón burbujeante durante 5 minutos. Se trató la solución con carbonato de cesio (1,66 g, 5,1 mmol) y luego se agitó la solución a temperatura ambiente durante 55 minutos. Se trató la mezcla de reacción con yodometano (1,22 ml, 20 mmol) y se agitó durante la noche bajo argón. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se volvió a disolver en éter dietílico y agua. Se separaron las capas y se lavó la fase acuosa con éter dietílico. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se obtuvo 2-bromo-3-fluoro-6-(metiltio)benzoato de metilo en forma de un aceite amarillo (0,97 g, 88 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38-7,35 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).
- Etapa E: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo: Se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-3-fluoro-6-(metiltio)benzoato de metilo (3,57 g, 12,8 mmol) en metanol (63 ml) a una solución de Oxone® (23,6 g, 38,4 mmol) en agua (63 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y luego se calentó hasta 60 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se diluyó el residuo con agua y acetato de etilo, y luego se separó. La capa acuosa se lavó con una segunda porción de acetato de etilo y luego se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando un sólido amarillento (3,7 g). Se cromatógrafió el material en bruto en SiO₂ eluyendo con acetato de etilo/hexano, dando 2-bromo-3-fluoro-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo en forma de un sólido blanco (3,07 g, 77 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,17 (s, 3H).
- Etapa F: Preparación de 2-bromo-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-metilsulfonil-benzoato de metilo: Se combinó 2-bromo-3-fluoro-6-metilsulfonil-benzoato de metilo (400 mg, 1,29 mmol) con 3-cloro-5-fluoro-fenol (245 mg, 1,67 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (3,0 ml). Se trató la solución en una sola porción con bicarbonato de sodio (216 mg, 2,57 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se purificó directamente en gel de sílice de fase inversa (40 + M, 14 CV, acetonitrilo al 20-100 %/agua), proporcionando 2-bromo-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-metilsulfonil-benzoato de metilo (510 mg, 1,17 mmol, rendimiento del 91 %). LCMS ESI (+) m/z 435, 437, 439.
- Etapa G: Preparación de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona: Se lavó tres veces hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 140 mg, 3,5 mmol) con hexano, luego se volvió a suspender en tetrahidrofurano (3,0 ml). La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se trató gota a gota con una solución de 2-bromo-3-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-6-metilsulfonil-benzoato de metilo (510 mg, 1,17 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (7,0 ml). Despues de la adición, La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se desactivó con NH₄Cl saturado y se concentró al vacío. Se añadieron acetato de etilo y algo de agua, se volvieron a disolver los sólidos, luego se ajustó el pH de la solución acuosa a 3-4 con KHSO₄ al 10 %. Tras la separación, la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con

agua, NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (333 mg, 0,82 mmol, rendimiento del 70 %). LCMS ESI (-) m/z 403, 405, 407.

- 5 Etapa H: Preparación de (3*R*)-4-bromo-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-3-ol: Se añadió una solución helada de *N*-(1*R*, 2*R*)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbencíloxi)etilamino)-etil]-4-metilbencenosulfonamida(cloro)ruteno (II) ((R,R)-Ts-DENETM, 0,8 mg, 0,001 mmol) en diclorometano (0,3 ml) con una jeringa a una solución helada de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (25 mg, 0,06 mmol), trietilamina (17 μ l, 0,12 mmol) y ácido fórmico (7 μ l, 0,18 mmol) en diclorometano (0,3 ml) bajo nitrógeno. El vial de reacción se colocó luego en un refrigerador a 4 °C durante la noche. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, luego se purificó directamente sobre gel de sílice (10 g de SNAP, 14 CV, acetato de etilo al 5-50 %/hexano), proporcionando (3*R*)-4-bromo-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-3-ol (21 mg, 0,05 mmol, rendimiento del 84 %). El e.e. resultó ser del 80 %, determinado mediante análisis de RMN de ¹⁹F del correspondiente éster de Mosher. LCMS ESI (-) m/z 451,453,455 (M-H).
- 10 15 Etapa I: Preparación de (3*R*)-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-3-hidroxi-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-4-carbonitrilo (**Compuesto 2**): Se añadió cianuro de cobre (I) (31 mg, 0,34 mmol) a (3*R*)-4-bromo-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-3-ol (100 mg, 0,25 mmol) en un vial de microondas dotado de una barra de agitación. Se añadió 1-metil-2-pirrolidona (1,0 ml) y luego se enjuagó con nitrógeno y se selló el vial con un tapón de rizo revestido de teflón. La mezcla de reacción se calentó hasta 160 °C durante 75 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se purificó directamente en gel de sílice de fase inversa (25+M, 14 CV, acetonitrilo al 20-100 %/agua) proporcionando el **Compuesto 2** (69 mg, 0,20 mmol, rendimiento del 80 %). Se añadió diclorometano (0,2 ml) al aceite obtenido y, después de dejar reposar durante 10 minutos, se formó un sólido blanco. Después del secado, el e.e. resultó ser del 80 %, determinado mediante análisis de RMN de ¹⁹F del correspondiente éster de Mosher. LCMS ESI (-) m/z 352, 354 (M-H); RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,89 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,80 (dt, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,41 (d, 1H).
- 20 25

Ejemplo 3



- 30 (R)-3-((4-(Difluoromethyl)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 3**)
- 35 Etapa A: Preparación de 2-bromo-3-(dinuorometil)-1,4-difluorobenceno: Se enfrió una solución de 2-bromo-3,6-difluorobenzaldehído (40,0 g, 181 mmol) disuelta en diclorometano (800 ml) hasta 0 °C, luego se trató con trifluoruro de (diethylamino)azufre (70,0 g, 454 mmol). Después de la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. Se añadió la solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio lentamente hasta que el pH fue de 8-9. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 2-bromo-3-(difluorometil)-1,4-difluorobenceno (44,0 g, cuant.) en forma de un sólido que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,28-7,22 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,04 (t, 1H).
- 40 45 Etapa B: Preparación de 2-(difluorometil)-3,6-difluorobenzonitrilo: Se calentó una suspensión de 2-bromo-3-(difluorometil)-1,4-difluorobenceno (44,0 g, 181 mmol) y cianuro de cobre (I) (21,1 g, 235 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (400 ml) hasta 180 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo, dando 2-(difluorometil)-3,6-difluorobenzonitrilo en forma de un sólido (23 g, 67 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,48-7,35 (m, 2H), 6,98 (t, 1H).

- 50 55 Etapa C: Preparación de 2-(difluorometil)-3-fluoro-6-(metiltio)benzonitrilo: Se enfrió una solución de 2-(difluorometil)-3,6-difluorobenzonitrilo (31,3 g, 65,5 mmol) en acetonitrilo (500 ml) hasta -30 °C, luego se trató con metanotiolato de sodio (12,8 g, 174 mmol). Tras la adición del sólido, La mezcla de reacción se agitó durante 7 horas mientras se mantenía la temperatura entre -30 °C y -40 °C. Se añadió una mezcla de agua (200 ml) y *t*-butiléter metílico (500 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 2-(difluorometil)-3-fluoro-6-metilsulfanil-benzonitrilo en forma de un sólido amarillo.(36,3 g, 150 mmol, 91 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,47-7,44 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,99 (t, 1H), 2,58 (s, 3H).
- 60

5 Etapa D: Preparación de 2-(difluorometil)-3-fluoro-6-(metilsulfonil)benzonitrilo: Se trató una suspensión de 2-(difluorometil)-3-fluoro-6-metilsulfanil-benzonitrilo (36,3 g, 167 mmol) en acetonitrilo (350 ml) y agua (175 ml) con Oxone® (257 g, 418 mmol), luego se calentó la mezcla a 56 °C durante 4 horas. Despues de enfriar a temperatura ambiente, se retiraron los sólidos restantes por filtración y se lavaron con diclorometano (300 ml). El filtrado se concentró al vacío para retirar los disolventes volátiles. La solución acuosa resultante se extrajo con diclorometano (400 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en hexano/t-butiléter de metilo 4:1 (200 ml) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se recogió el sólido no disuelto mediante filtración y se secó al aire, dando 2-(difluorometil)-3-fluoro-6-(metilsulfonil)benzonitrilo (29,9 g, 71 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,41-8,37 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,11 (t, 1H), 3,34 (s, 3H).

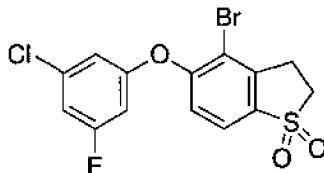
10 15 Etapa E: Preparación de 3-(3-ciano-5-fluorofenoxy)-2-(difluorometil)-6-(metilsulfonil)benzonitrilo: Se calentó una suspensión de 2-(difluorometil)-3-fluoro-6-(metilsulfonil)benzonitrilo (9,52 g, 38,2 mmol), 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo (5,23 g, 38,2 mmol) y carbonato de cesio (7,77 g, 40,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (76 ml) hasta 45 °C durante 3 horas. Se añadió más carbonato de cesio (0,46 g, 1,4 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 45 °C durante tres horas, luego se agitó a temperatura ambiente durante 54 horas. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente mientras se añadía agua (800 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos, luego se recogieron los sólidos por filtración, se lavaron con agua (1,2 l) y se secaron a alto vacío, dando 3-(3-ciano-5-fluorofenoxy)-2-(difluorometil)-6-(metilsulfonil)benzonitrilo en forma de un sólido blanco (13,3 g, 96 %). LCMS ESI (+) m/z 384 (M+NH₄). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,22 (d, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,72-7,62 (m, 3H), 7,49 (t, 1H), 3,44 (s, 3H).

20 25 Etapa F: Preparación de 3-((4-(difluorometil)-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se disolvió una solución de 3-(3-ciano-5-fluorofenoxy)-2-(difluorometil)-6-(metilsulfonil)benzonitrilo (13,3 g, 36 mmol) en tetrahidrofurano (380 ml) y se trató con hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 2,26 g, 56 mmol) en dos porciones iguales en intervalos de cinco minutos. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una mezcla a 4:1 de metanol/HCl acuoso al 10 % (200 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró para eliminar los disolventes volátiles, luego se diluyó la suspensión restante con más agua (800 ml) y se agitó durante 30 minutos más. Se recuperaron los sólidos por filtración y se lavaron con más agua, y se secó el sólido beige resultante a alto vacío en presencia de NaOH sólido. Se obtuvo 3-((4-(difluorometil)-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido beige (13,3 g, cuant.) y se usó sin purificación adicional. LCMS ESI (-) m/z 366 (M-H). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,35 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 4,72 (s, 2H).

30 35 Etapa G: Preparación de 3-((4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se trató una solución de 3-((4-(difluorometil)-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (1,40 g, 3,82 mmol) disuelta en acetonitrilo (38 ml) a temperatura ambiente con carbonato de sodio (890 mg, 8,4 mmol), seguido de Selectfluor® (2,98 g, 8,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar los disolventes volátiles, luego se diluyó el residuo con agua (100 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo (porciones de 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, dando 3-((4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido (1,48 g, cuant.). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, la muestra existe en forma de hidrato): δ 8,81 (s, 2H), 8,29 (d, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,57-7,50 (m, 3H).

40 45 Etapa H: Preparación de 3-((4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se enfrió una solución de 3-((4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (1,48 g, 3,67 mmol) en metanol (37 ml) hasta 0 °C, luego se trató con borohidruro de sodio (139 mg, 3,7 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se detuvo la reacción mediante la adición de agua (0,5 ml) y NH₄Cl saturado (0,25 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar los disolventes volátiles, luego se diluyó con NaOH 0,5 M (10 ml). La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cromatógrafió en SiO₂ eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano, dando 3-((4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido blanco (1,24 g, 83 %).

50 55 Etapa I: Preparación de (*R*)-3-((4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se resolvió 3-((4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo mediante cromatografía de SFC preparativa en las siguientes condiciones: Columna ChiralPak AS(-H) (2 x 15 cm), etanol al 20 % con dióxido de carbono a 10 MPa (100 bar), caudal de 60 ml/min, volumen de inyección de 0,5 ml de una solución en etanol a 20 mg/ml, máximo de detección a 220 nm. El **Compuesto 3** se recuperó como el primer máximo (1,50 minutos) para eluir de la columna. LCMS ESI (-) m/z 404 (M-II). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (d, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 1H), 5,69-5,65 (m, 1H), 3,23 (d, 1H).

Ejemplo 4

- 5 1,1-Díoxido de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 4**)
- 10 Etapa A: Preparación de ácido 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzoico: Se combinó ácido 2-bromo-3-fluoro-benzoico (7,5 g, 34,3 mmol) con acetato de paladio (II) (384 mg, 1,7 mmol), yodo (8,7 g, 34,3 mmol), diacetoxi-yodobenceno (11,0 g, 34,3 mmol) y *N*, *N*-dimetilformamida (165 ml). Se calentó la suspensión resultante hasta 120 °C durante 28 horas, luego se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla de reacción se concentró para retirar la mayor parte de la *N*, *N*-dimetilformamida, luego se vertió el residuo en HCl 0,1 M (pH resultante <3) y se añadió Na₂S₂O₃ sólido para disipar algo del color del yodo. Se lavó tres veces la capa acuosa con Et₂O (100 ml cada una), luego se lavaron las capas orgánicas combinadas con Na₂S₂O₃ 1 M para eliminar el color púrpura restante. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se solidificó después de dejarlo al vacío (8 g, 67 %).
- 15 Etapa B: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzamida: Se disolvió ácido 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzoico (2,33 g, 6,76 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se trató la solución con *N*, *N*-dimetilformamida (10 gotas), seguida de la adición gota a gota de cloruro de tionilo (1,0 ml, 10,1 mmol), luego se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante dos horas, se enfrió hasta 0 °C y se trató con hidróxido de amonio concentrado (5 ml). Se dejó calentar la mezcla resultante hasta la temperatura ambiente con el baño y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró al vacío, luego se volvió a disolver en NaHCO₃ saturado y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, dando un sólido blanco (2,20 g, 94 %).
- 20 Etapa C: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzonitrilo: Se suspendió 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzamida (10 g, 29 mmol) en oxícloruro de fósforo (41 ml), se trató con trietilamina (12,2 ml, 87,2 mmol) y luego se calentó la mezcla hasta 75 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente con el baño y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el exceso de POCl₃, luego se trató el residuo semiseco con una combinación de hielo y agua. Se agitó la mezcla hasta que el hielo se fundió, y se recogió el sólido de color beige por filtración, se lavó con agua y se secó al aire (8,04 g, cuant.).
- 25 Etapa D: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzaldehído: Se disolvió una muestra de 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzonitrilo (100 mg, 0,307 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y se enfrió hasta 0 °C. La solución resultante se trató con hidruro de diisobutilaluminio (~1,0 M en heptanos, 370 µl, 0,37 mmol). Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente tras la adición durante una hora, luego se añadió HCl acuoso al 10 % (1 ml) a la mezcla de reacción y se agitó vigorosamente durante 1 hora. Se añadió una solución de tartrato de sodio y potasio al 20 % (1 ml) y se agitó la reacción vigorosamente durante una hora más. Se basificó la solución resultante mediante la adición de una solución de NaOH al 10 %. Se extrajo la mezcla de reacción con 3 x 20 ml de CH₂Cl₂. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 20 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto se utilizó sin purificación adicional.
- 30 Etapa E: Preparación de 2-bromo-1-fluoro-4-yodo-3-vinilbenceno: Se enfrió una muestra de (metil)trifenilfosforano de bromo (130 mg, 0,37 mmol) en tetrahidrofurano anhídrico (3,7 ml) hasta -40 °C y se trató con *n*-butil-litio ~2,5 M en hexano (140 µl, 0,34 mmol) mediante la adición gota a gota. Se dejó calentar la solución resultante hasta -10 °C y se agitó durante 30 minutos a esa temperatura. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -30 °C y se trató con una solución de 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzaldehído (75 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano anhídrico (3,7 ml) mediante la adición gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con 3 x 20 ml de Et₂O. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 20 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se purificó sobre sílice el residuo en bruto usando CH₂Cl₂ al 0-40 %/hexano, proporcionando 2-bromo-1-fluoro-4-yodo-3-vinilbenceno (54 mg, rendimiento del 72 %).
- 35 Etapa F: Preparación de S-(3-bromo-4-fluoro-2-vinilfenil)etanotioato: Se cargó un vial de reacción con 2-bromo-1-fluoro-4-yodo-3-vinilbenceno (54 mg, 0,17 mmol) y (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-dil)bis(difenilfosfina) (11,5 mg, 0,02 mmol). Se suspendió la mezcla en 1 ml de una mezcla 2:1 de tolueno/acetona y luego se roció burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 3 minutos. Bajo una corriente continua de nitrógeno, se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (9,0 mg, 0,009 mmol) y etanotioato de potasio (23,6 mg, 0,21 mmol). Se selló el recipiente y se calentó hasta 70 °C. Despues de 2 horas de calentamiento, la mezcla de reacción se filtró. Se lavó el

residuo filtrado con CH_2Cl_2 en exceso y se concentraron los filtrados combinados. Se purificó el residuo en bruto directamente sobre sílice usando CH_2Cl_2 al 10-50 %/hexano como eluyente. Se aisló etanotioato de S-(3-bromo-4-fluoro-2-vinilfenilo) en forma de un sólido amarillo (45,4 mg, 98 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 273, 275.

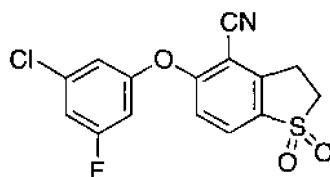
- 5 Etapa G: Preparación de 3-bromo-4-fluoro-2-vinilbencenotiol: En un matraz de fondo redondo que contenía S-(3-bromo-4-fluoro-2-vinilfenil)etanotioato (45 mg, 0,17 mmol) disuelto en 2 ml de tetrahidrofurano desgasificado (rociado con nitrógeno durante 5 minutos), se añadió hidróxido de amonio (reactivo ACS, 0,06 ml, 1,65 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 40 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Se vertió la mezcla de reacción en 20 ml de una mezcla 1:1 de salmuera y HCl 1 M y se extrajo con 3 x 15 ml de EtOAc. Se secaron los extractos orgánicos combinados con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto se utilizó sin purificación adicional. LCMS ESI (-) (M-H) m/z 231, 233.
- 10

Etapa H: Preparación de 1-óxido de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno: Se roció una solución de 3-bromo-4-fluoro-2-vinil-bencenotiol (28 mg, 0,12 mmol) y azobisisobutironitrilo (4 mg, 0,02 mmol) en benceno (2 ml) con nitrógeno durante 5 minutos. Se cerró herméticamente el recipiente y se calentó hasta 80 °C durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a sequedad y se disolvió el residuo del producto en 2 ml de MeOH y 1 ml de agua. Se añadió Oxone® (18,7 mg, 0,06 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a sequedad y el residuo se purificó directamente en fase inversa mediante inyección como una solución en *N,N*-dimetilformamida (unidad Biotage® Isolera™ One, Columna C18 Flash 12+M, CH_3CN al 0-100 %/agua, 8,5 mg, 30 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 249, 251.

Etapa I: Preparación de 1,1-dióxido de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno: Se trató una solución de 1-óxido de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dihidrobenzotiofeno[b] (8,5 mg, 0,03 mmol) en diclorometano (1 ml) con ácido 3-cloroperbenzoico (9,2 mg, 0,04 mmol) y se agitó a 25 °C durante una noche. Se vertió la mezcla de reacción en 10 ml de NaOH 1 M y se extrajo con 3 x 20 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 20 ml de salmuera, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto se utilizó sin purificación adicional. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 265, 267.

Etapa J: Preparación de 1,1-dióxido de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno: Se trató una solución de 1,1-dióxido de 4-bromo-5-fluoro-2,3-dihidrobenzotiofeno[b] (9,0 mg, 0,03 mmol) y 3-cloro-5-fluoro-fenol (6,0 mg, 0,04 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,7 ml) con carbonato de potasio (5,6 mg, 0,04 mmol), y se agitó a 90 °C durante 4 horas. Se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de Et_2O . Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 20 ml de salmuera, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó directamente en fase inversa mediante inyección en forma de una solución en *N,N*-dimetilformamida (unidad Biotage® Isolera™ One, Columna C18 Flash 12+M, CH_3CN al 20-90 %/agua), proporcionando el **Compuesto 4** en forma de un sólido blanco (7,4 mg, 56 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 391, 393, 395; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,93 (ddd, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 6,63 (dt, 1H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,42-3,37 (m, 2H).

40 **Ejemplo 5**



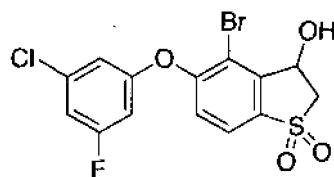
1,1-Diido de 5-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo (**Compuesto 5**)

45 Se trató una solución de cianuro de cinc (2,3 mg, 0,02 mmol) y 1,1 -diido de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (6,5 mg, 0,02 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,2 ml) con complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (4,1 mg, 30 mol%) y se calentó a 170 °C mediante irradiación de microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en fase inversa mediante la inyección de la solución de reacción de dimetilformamida (unidad Biotage® Isolera™ One, Columna C18 Flash 12+M, CH_3CN al 20-80 %/agua), proporcionando 1,1-diido de 5-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo en forma de un sólido beige (2,8 mg, 50 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 336, 338; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (d, 1H), 7,06 (dt, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,78 (dt, 1H), 3,66-3,61 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H).

50

55

Ejemplo 6

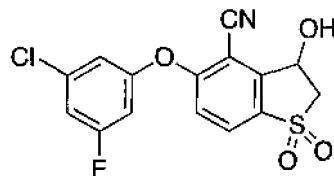


1,1-DiÓxido de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 6**)

5 Se trató una solución de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-1,1-dioxobenzo[b]tiofeno-3-ona (31 mg, 0,08 mmol, preparada de manera similar al **Ejemplo 1**, Etapas A-G) en metanol (1,5 ml) y diclorometano (0,75 ml) a 0 °C con borohidruro de sodio (1,5 mg, 0,04 mmol), y se agitó a 0 °C durante 45 minutos. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de 1 ml de agua. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla de reacción en 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 20-70 %/hexano, dando el **Compuesto 6** en forma de una película fina clara (22 mg, 71 %). LCMS ESI (+) (M+NH₄) m/z 424, 426, 428; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,72 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,98-6,94 (ddd, 1H), 6,82-6,80 (m, 1H), 6,67 (dt, 1H), 5,60 (td, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,68 (dd, 1H), 2,89 (d, 1H).

15

Ejemplo 7

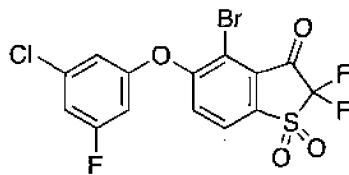


20 1,1-DiÓxido de 5-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno-4-carbonitrilo (**Compuesto 7**)

Se trató una solución de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofeno-3-ol (17,3 mg, 0,04 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (0,25 ml) con cianuro de cobre (I) (4,6 mg, 0,05 mmol) y se calentó a 160 °C mediante irradiación de microondas durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 10 ml de Et₂O. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 20-60 %/hexano, proporcionando el **Compuesto 7** en forma de un sólido blanco (9,7 mg, 65 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 352, 354; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (ddd, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,80 (dt, 1H), 5,79-5,72 (m, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,57 (d a, 1H).

30

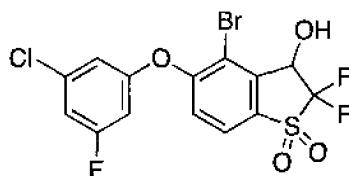
Ejemplo 8



35 1,1-DiÓxido de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-2,2-difluorobenzo[b]tiofeno-3(2H)-ona (**Compuesto 8**)

El **Compuesto 8** se preparó de manera similar al **Ejemplo 1**, Etapas A-H, sustituyendo el 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo por 3-cloro-5-fluorofenol. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-30 %/hexano, proporcionando el **Compuesto 8** en forma de un sólido blanco (26,6 mg, 31 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,06 (ddd, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 6,73 (dt, 1H).

Ejemplo 9

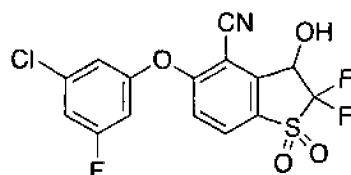


45

1,1-Dióxido de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno (**Compuesto 9**)

Se trató una solución de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1,1-dioxobenzo[*b*]tiofen-3-ona (18 mg, 0,04 mmol) en metanol (2,0 ml) a 0 °C con borohidruro de sodio (1,5 mg, 0,04 mmol), y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de 0,5 ml de agua. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla en 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-30 %/hexano, proporcionando el **Compuesto 9** en forma de un sólido blanco (13 mg, 72 %). LCMS ESI (+) (M-OH) m/z 425, 427, 429; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,01 (dt, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 6,71 (dt, 1H), 5,38 (d, 1H), 2,98 (s a, 1H).

Ejemplo 10



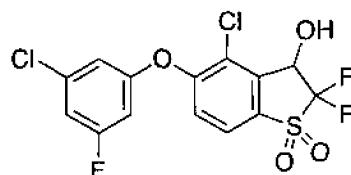
15

1,1-Dióxido de 5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno-4-carbonitrilo (**Compuesto 10**)

Se trató una solución de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-2,2-dioxo-3*H*-benzotiofen-3-ol (18,9 mg, 0,04 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (0,25 ml) con cianuro de cobre (I) (4,6 mg, 0,05 mmol), y se calentó a 160 °C mediante irradiación de microondas durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 10 ml de Et₂O. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-30 %/hexano, proporcionando el **Compuesto 10** en forma de un sólido blanco (2,9 mg, 17 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 388, 390; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (ddd, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 6,83 (dt, 1H), 5,58-5,51 (m, 1H), 3,51 (d a, 1H).

Ejemplo 11

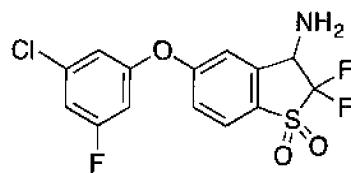
30

1,1-Dióxido de 4-cloro-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno (**Compuesto 11**)

Se trató una solución de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-3*H*-benzo[*b*]tiofen-3-ol (5,8 mg, 0,013 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (0,5 ml) con cloruro de cobre (I) (12,9 mg, 0,13 mmol), y se agitó a 170 °C mediante irradiación de microondas durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 10 ml de Et₂O. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 0-10 %/CH₂Cl₂, proporcionando el **Compuesto 11** en forma de un sólido blanco (2,6 mg, 50 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 397, 399; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,01 (ddd, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 6,71 (dt, 1H), 5,44 (dd, 1H), 2,94 (d, 1H).

Ejemplo 12

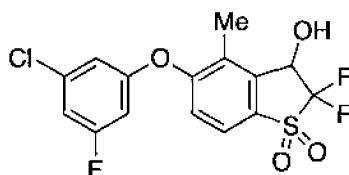
45

1,1-Dióxido de 3-amino-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno (**Compuesto 12**)

Se trató una solución de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1,1-dioxobenzo[*b*]tiofen-3-ona (18,8 mg,

0,043 mmol) en tolueno (0,45 ml) a 25 °C con bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en tetrahidrofuran, 50 μ l, 0,05 mmol) mediante la adición en gotas durante un período de 10 minutos. Se dejó la reacción agitar durante 25 minutos a temperatura ambiente, y luego se trató con complejo de borano y dimetilsulfuro (10 μ l, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se enfrió luego la mezcla de reacción hasta 0 °C, y se trató cuidadosamente con NaOH 2 N (1 ml) y se agitó durante 90 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en 5 ml de NaOH 2 N y se extrajo con 3 x 10 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 5-20 %/hexano, proporcionando el **Compuesto 12** en forma de una película fina (2,2 mg, 14 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 364, 366; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 6,99 (ddd, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 6,71 (dt, 1H), 4,73-4,61 (m, 1H), 1,79 (d a, 2H).

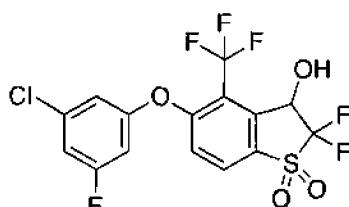
Ejemplo 13



15 1,1-Díoxido de 5-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-4-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 13**)

Se roció una solución de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxy)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-3H-benzotiofen-3-ol (10,6 mg, 0,024 mmol) y trifluoro(metil)borocianuro de potasio (4,4 mg, 0,036 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (50 μ l) con nitrógeno durante 3 minutos. Después se trató secuencialmente la mezcla de reacción con carbonato de cesio (39 mg, 0,12 mmol) y el producto de la adición de dicloro[1;1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (1,9 mg, 10 mol%) bajo una corriente continua de nitrógeno. Se cerró el recipiente herméticamente y se calentó hasta 100 °C durante una noche. Se vertió la mezcla de reacción en 20 ml de agua y se extrajo con 3 x 10 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-15 %/hexano, proporcionando el Compuesto 13 en forma de un sólido blanco (2,5 mg, 28 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 377, 379; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,95 (ddd, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,64 (dt, 1H), 5,30 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,43 (s, 3H).

Ejemplo 14



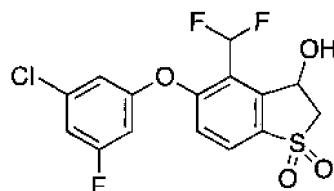
35 1,1-Díoxido de 5-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 14**)

Etapa A: Preparación de 1,1-dióxido de 5-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-4-yodo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno: Se trató una solución de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxy)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-3H-benzotiofen-3-ol (32,4 mg, 0,07 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (1,5 ml) con yoduro de cobre (I) (208 mg, 1,1 mmol), y se calentó a 180 °C mediante irradiación de microondas durante 1 hora. Se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 10 ml de Et₂O. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 5-20 %/hexano, proporcionando 1,1-dióxido de 5-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-4-yodo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno en forma de un sólido beige (20 mg, 56 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 489, 491.

Etapa B: Preparación de 1,1-dióxido de 5-(3-cloro-5-fluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno: Se roció una solución de 5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxy)-2,2-difluoro-4-yodo-1,1-dioxo-3H-benzotiofen-3-ol (20 mg, 0,04 mmol) en N, N-dimetilformamida (0,8 ml) con nitrógeno durante 3 minutos, se trató con (1,10-fenantrolin)(trifluorometil)cobre (I) (19 mg, 0,06 mmol) bajo una corriente de nitrógeno, se cerró herméticamente y se agitó durante la noche a 50 °C. Tras 18 horas, La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O y se filtró a través de un lecho corto de celite. Se lavó el lecho corto de celite con Et₂O. Se lavó el filtrado combinado secuencialmente con HCl acuoso 1 M, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y evaporación del disolvente, la mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice ultrarrápida utilizando EtOAc al 10-20%/hexano, proporcionando el **Compuesto 14** en forma de una película fina (4,9 mg, 28 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 431, 433; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,04 (ddd, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,74 (dt, 1H), 5,58 (d, 1H), 3,16 (s a, 1H).

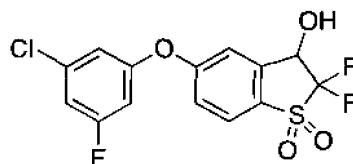
5 **Ejemplo 15**



1,1-Díoxido de 5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(difluorometil)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 15**)

10 Se trató una solución de 5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(difluorometil)-1,1-dioxobenzotiofen-3-ona (14,7 mg, 0,04 mmol, preparada de manera similar al **Ejemplo 3**, Etapas A-F) en metanol (2,5 ml) a 0 °C con borohidruro de sodio (1,5 mg, 0,04 mmol), y se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de 0,5 ml de agua y 0,25 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla de reacción en 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 15-50 %/hexano, proporcionando **Compuesto 15** en forma de un sólido blanco (8,9 mg, 57 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 377, 379; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,14 (dt, 1H), 7,01 (ddd, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 6,71 (dt, 1H), 5,90-5,85 (m, 1H), 3,77 (ddd, 1H), 3,67 (dd, 1H), 2,87 (t, 1H).

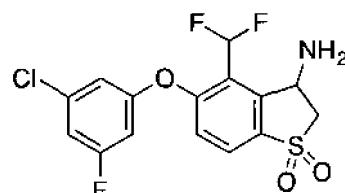
15 **Ejemplo 16**



20 1,1-Díoxido de 5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 16**)

25 Se trató una solución de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-3H-benzotiofen-3-ol (12 mg, 0,03 mmol) en tolueno (0,4 ml) a 25 °C con metilsulfanilmetano de borano (0,15 ml, 1,58 mmol), y se agitó a 25 °C durante la noche. Se añadió solución de borohidruro de litio (~1,0 M en tetrahidrofurano, 270 µl, 0,27 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 60 °C durante 1 día. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se disolvió el residuo restante con 30 ml de HCl acuoso al 3 de 10 % y se extrajo con 3 x 15 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. Las purificaciones repetidas (x3) mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-15 %/hexano proporcionaron **Compuesto 16** en forma de una película fina (1,6 mg, 15 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 363, 365; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (d, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,01 (dt, 1H), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,72 (dt, 1H), 5,35 (c, 1H), 2,79 (dd, 1H).

30 **Ejemplo 17**



40 1,1-Díoxido de 3-amino-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(difluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 17**)

45 Etapa A: Preparación de 1,1-díoxido de 3-amino-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(difluorometil)benzo[b]tiofeno: Se trató una solución de 3-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2-(difluorometil)-6-metilsulfonil-benzonitrilo (16,5 mg, 0,044 mmol, preparada de manera similar al **Ejemplo 3**, Etapas A-E) en tetrahidrofurano (1 ml) a 25 °C con hidruro de sodio (2,1 mg, 0,053 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en 10 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con 3 x 15 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos

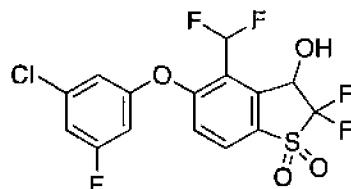
orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-35 %/hexano, proporcionando 1,1-diÓxido de 3-amino-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(difluorometil)benzo[b]tiofeno en forma de un sólido amarillo (12,7 mg, 77 %).

5 Etapa B: Preparación de 1,1-diÓxido de 3-amino-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(difluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno: Se trató una solución de 5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(difluorometil)-1,1-dioxo-benzotiofen-3-amina (10 mg, 0,027 mmol) en metanol (4,0 ml) a 25 °C con borohidruro de sodio (20,1 mg, 0,53 mmol). Se añadieron porciones adicionales de borohidruro de sodio hasta que se hubo completado la reacción. Se inactivó la mezcla de reacción con 2 ml de agua y se concentró a sequedad. Se vertió el residuo en 20 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de alcohol isopropílico al 30 %/CHCl₃. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 20-60 %/hexano, proporcionando el **Compuesto 17** en forma de un sólido blanco (3,9 mg, 39 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 378, 380; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,06 (dt, 1H), 7,00 (dt, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,70 (dt, 1H), 5,16-5,03 (s a, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 2,20-1,97 (s a, 2H).

10

15

Ejemplo 18



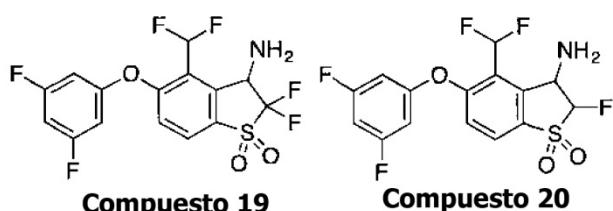
20 1,1-DiÓxido de 5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno
(Compuesto 18)

25 Se trató una solución de 5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (27 mg, 0,066 mmol, preparada de manera similar al Ejemplo 3, Etapas A-G) en metanol (1,3 ml) a 0 °C con borohidruro de sodio (2,7 mg, 0,073 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de 0,5 ml de agua y 0,25 ml de solución saturada de NH₄Cl. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla de reacción en 20 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-30 %/hexano, proporcionando **Compuesto 18** en forma de una película fina (8,6 mg, 31 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 413, 415; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,06 (ddd, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,75 (dt, 1H), 5,67 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H).

30

35

Ejemplos 19 y 20



40 1,1-DiÓxido de 3-amino-4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 19**) y 1,1-diÓxido de 3-amino-4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 20**)

45 Se trató una solución de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxi)-1,1-dioxobenzotiofen-3-amina (24,4 mg, 0,07 mmol, preparada de manera similar al **Ejemplo 17**, Etapa A) en acetonitrilo (1,3 ml) a 25 °C con carbonato de sodio (15,8 mg, 0,15 mmol). Se agitó la suspensión resultante durante 5 minutos y luego se añadió Selectfluor® (53 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1,5 horas. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se disolvió en residuo en 2 ml de MeOH y se trató con borohidruro de sodio (5,1 mg, 0,14 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción durante 1 hora a 25 °C. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida y se vertió el residuo en 20 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de alcohol isopropílico al 30 %/CHCl₃. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante

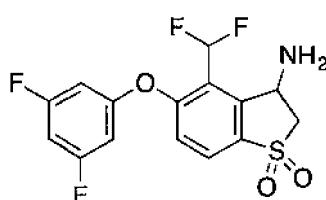
50

cromatografía sobre sílice usando CH_2Cl_2 al 60-100 %/ hexano, proporcionando 1,1-diÓxido de 3-amino-4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 19**) en forma de una pelÍcula fina (6,0 mg, 22 %) y 1,1-diÓxido de 3-amino-4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 20**) en forma de un sólido blanco (5,6 mg, 21 %).

5 Datos para 1,1-diÓxido de 3-amino-4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 19**): Tiempo de retención de la HPLC = 3,07 minutos; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 398; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,90 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,76 (tt, 1H), 6,67-6,60 (m, 2H), 4,98 (dt, 1H), 2,01 (d a, 2H).

10 Datos para 1,1-diÓxido de 3-amino-4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 20**): Tiempo de retención de la HPLC = 2,64 minutos; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 380; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,73 (tt, 1H), 6,64-6,57 (m, 2H), 5,58 (dd, 1H), 5,17-5,07 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 2H).

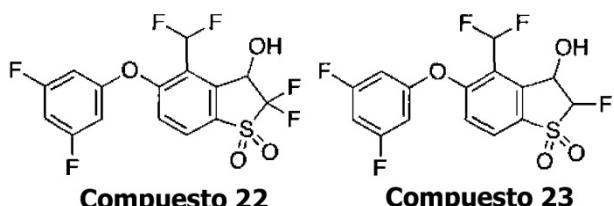
15 **Ejemplo 21**



20 1,1-DiÓxido de 3-amino-4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 21**)

LCMS ESI (+) (M+H) m/z 362; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,72 (tt, 1H), 6,63-6,56 (m, 2H), 5,14-5,07 (m, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 2,12-2,04 (m, 2H).

25 **Ejemplos 22 y 23**



30 1,1-DiÓxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 22**) y 1,1-DiÓxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 23**)

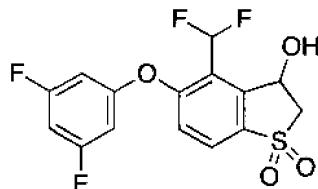
35 Se trató una solución de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-1,1-dioxobenzotiofen-3-ona (19 mg, 0,053 mmol, preparada de manera similar al **Ejemplo 3**, Etapas A-F) en acetonitrilo (2,1 ml) a 25 °C con carbonato de sodio (12,3 mg, 0,12 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadió Selectfluor® (41 mg, 0,12 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1,5 horas. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se disolvió en residuo en 2 ml de MeOH y se trató con borohidruro de sodio (2,0 mg, 0,053 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se retiraron las sustancias volátiles por concentración a presión reducida, y se vertió el residuo en 20 ml de agua y se extrajo con 3 x 40 20 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 0-10 %/ CH_2Cl_2 , proporcionando 1,1-diÓxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 22**) en forma de una pelÍcula fina (1,7 mg, 8 %) y 1,1-diÓxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 23**) en forma de un sólido blanco (3,6 mg, 18 %).

45 Datos para 1,1-DiÓxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 22**): Tiempo de retención para HPLC = 2,96 minutos; LCMS ESI (-) (M-H) m/z 397; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,78 (tt, 1H), 6,68-6,61 (m, 2H), 5,67 (dd, 1H), 3,09 (dd, 1H).

50 Datos para 1,1-DiÓxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno

(Compuesto 23): Tiempo de retención de la HPLC = 2,73 minutos; LCMS ESI (-) (M-H) m/z 379; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,74 (tt, 1H), 6,65-6,58 (m, 2H), 5,87-5,80 (m, 1H), 5,66 (dd, 1H), 2,98 (ddd, 1H).

5 **Ejemplo 24**

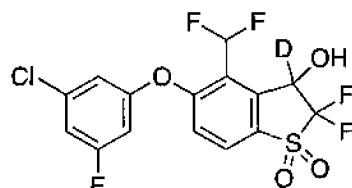


1,1-Dióxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi.2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 24**)

10 El 1,1-diÓxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxi)benzo[b]tiofeno-3(2H)-ona se preparó de manera similar al **Ejemplo 15**, Etapas A-F, sustituyendo el 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo por 3,5-difluorofenol. La reducción se produjo de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 15**. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 20-50 %/hexano, proporcionando **Compuesto 24** en forma de un sólido beige (5,6 mg, 58 %).

15 LCMS ESI (+) (M+H) m/z 363; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,16 (dt, 1H), 6,73 (tt, 1H), 6,63-6,56 (m, 1H), 5,90-5,86 (m, 1H), 5,90-5,85 (m, 1H), 3,78 (ddd, 1H), 3,67 (dd, 1H), 2,89 (t, 1H).

Ejemplo 25



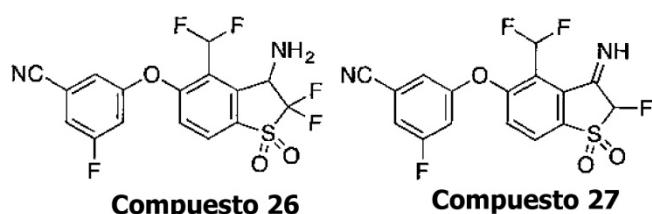
20 1,1-Dióxido-3-d (5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno) (**Compuesto 25**)

25 Se trató una solución de 5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (40 mg, 0,097 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 3**, Etapas A-G) en CD_3OD (1,9 ml) a 0 °C con borodeuterio de sodio (4 mg, 0,097 mmol), y se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de 0,5 ml de agua y 0,25 ml de solución saturada de NH_4Cl . Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla de reacción en 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-30 %/hexano, dando el **Compuesto 25** (7,0 mg, 17 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 414, 416; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95-7,92 (m, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,06 (ddd, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,75 (dt, 1H), 3,07 (d, 1H).

30

35

Ejemplos 26 y 27



40 3-((3-Amino-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 26**) y 3-((4-(difluorometil)-2-fluoro-3-imino-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 27**)

45 Etapa A: Preparación de 3-[4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-imino-1,1-dioxo-benzotiofen-5-il]oxi-5-fluorobenzonitrilo: Se trató una solución de 3-[3-amino-4-(difluorometil)-1,1-dioxo-benzotiofen-5-il]oxi-5-fluorobenzonitrilo (25,4 mg, 0,07 mmol, preparada de manera similar al **Ejemplo 17**, Etapa A) en acetonitrilo (2,8 ml) a 25 °C con carbonato de

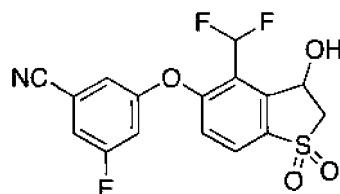
5 sodio (14,7 mg, 0,14 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadió Selectfluor® (49 mg, 0,14 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 1,5 horas. La solución se tornó rápidamente de naranja a amarillo tras la adición de Selectfluor®. Se retiraron las sustancias volátiles por concentración a presión reducida, y se vertió el residuo en 20 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de alcohol isopropílico al 30 %/CHCl₃. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto se utilizó sin purificación adicional. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 403.

10 Etapa B: Preparación de 3-((3-amino-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 26**) y 3-((4-(difluorometil)-2-fluoro-3-imino-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 27**): Se trató una solución de 3-[4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-imino-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il]oxi-5-fluorobenzonitrilo y 3-((4-(difluorometil)-2-fluoro-3-imino-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (17,7 mg) en metanol (2,0 ml) a 0 °C con borohidruro de sodio (1,7 mg, 0,044 mmol), y se agitó durante 1 hora. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de 0,5 ml de agua. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla de reacción en 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante chromatografía sobre sílice usando EtOAc al 0-15 %/CHCl₃, proporcionando 1,1-dióxido de 3-amino-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 26**) en forma de una película fina (5,4 mg, 30 %) y 3-((4-(difluorometil)-2-fluoro-3-imino-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 27**) en forma de una película fina (1,8 mg, 11 %).

15 Datos para 3-((3-amino-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 26**): Tiempo de retención para HPLC = 2,92 minutos; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 405; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ7,95 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,07 (dt, 1H), 5,00-4,92 (m, 1H), 2,03 (d, 2H).

20 Datos para 3-((4-(difluorometil)-2-fluoro-3-imino-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 27**): Tiempo de retención de la HPLC = 2,68 minutos; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 385; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ11,26-11,22 (m, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,06 (dt, 1H), 5,87 (dd, 1H).

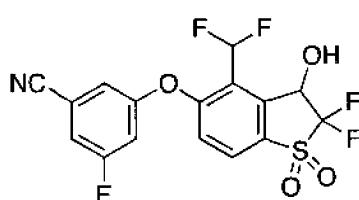
Ejemplo 28



35 3-((4-(Difluorometil)-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 28**)

40 LCMS ESI (+) (M-H) m/z 370; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ7,89 (d, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 7,04 (dt, 1H), 5,90-5,85 (m, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,69 (dd, 1H), 2,93 (t, 1H).

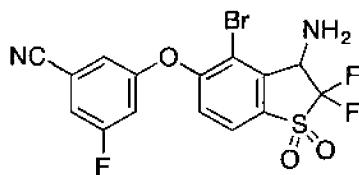
Ejemplo 29



45 3-((4-(Difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 29**)

50 LCMS ESI (-) (M-H) m/z 404; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ7,98 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,08 (dt, 1H), 5,66 (dd, 1H), 3,23 (d, 1H).

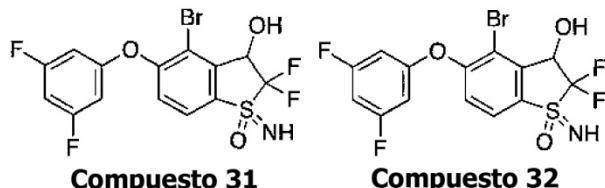
Ejemplo 30



1,1-Dióxido de 3-amino-4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (Compuesto 30)

- 5 Etapa A: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzamida: Se disolvió ácido 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzoico (2,33 g, 6,76 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se trató la solución con DMF (10 gotas), seguida de la adición gota a gota de cloruro de tionilo (1,0 ml, 10 mmol) y luego se agitó durante 10 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se volvió a enfriar la mezcla hasta 0 °C y se trató con hidróxido de amonio concentrado (5 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente con el baño y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se volvió a disolver en NaHCO₃ saturado y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, dando un sólido blanco (2,2 g, 94 %).
- 10 Etapa B: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzonitrilo: Se suspendió 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzamida (10 g, 29 mmol) en oxícloruro de fósforo (41 ml), se trató con trietilamina (12,2 ml, 87,2 mmol) y luego se calentó la mezcla hasta 75 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente con el baño y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el exceso de POCl₃, luego se trató el residuo semiseco con hielo y algo de agua. Se agitó la mezcla resultante hasta que el hielo se fundió, y se recogió un sólido de color beige por filtración, se lavó con agua y se secó al aire (8,04 g, cuant.).
- 15 Etapa C: Preparación de S-(3-bromo-2-ciano-4-fluorofenil)etanotioato: Se suspendieron 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzonitrilo (6,5 g, 20 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno (1,38 g, 2,4 mmol) en tolueno/acetona a 2:1 (80 ml). La mezcla se roció con argón, luego se trató con tris(dibencilidénacetona)dipaladio (1,0 g, 1,1 mmol) y etanotioato de potasio (2,84 g, 24,9 mmol). Se selló la mezcla bajo argón y se calentó hasta 70 °C durante 3 horas, 20 Despues se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se filtró a través de Celite. Se lavaron los sólidos retenidos con cloruro de metileno y se concentró el filtrado al vacío. Se cromatógrafió el producto en bruto en SiO₂ eluyendo con un gradiente de acetato de etilo y hexano, dando S-(3-bromo-2-ciano-4-fluorofenil)etanotioato en forma de un sólido marrón oscuro (4,0 g, 73 %). Este material se usó sin purificación adicional.
- 25 Etapa D: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-(metiltio)benzonitrilo: Se roció una solución de S-(3-bromo-2-ciano-4-fluorofenil)etanotioato (500 mg, 1,8 mmol) en metanol (9,1 ml) a 25 °C con nitrógeno durante 3 minutos y luego se trató con carbonato de cesio (594 mg, 1,82 mmol) y se agitó a 25 °C hasta que se disolvió por completo. Se trató la mezcla de reacción con yodometano (0,15 ml, 2,4 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla de reacción en 20 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 5-25 %/hexano, proporcionando 2-bromo-3-fluoro-6-(metiltio)benzonitrilo en forma de un sólido amarillo (388 mg, 86 %).
- 30 Etapa E: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-(metilsulfonil)benzonitrilo: Se trató una solución de 2-bromo-3-fluoro-6-metilsulfanil-benzonitrilo (286 mg, 1,16 mmol) en diclorometano (11,6 ml) a 25 °C con ácido 3-cloroperbenzoico (~70 % en peso, 716 mg, 2,9 mmol) y se agitó a 25 °C durante 6 horas. Se añadió un equivalente adicional de ácido 3-cloroperbenzoico (286 mg, 1,16 mmol) para llevar la reacción a su finalización. Se vertió la mezcla de reacción en 10 ml de NaOH 1 N y se extrajo con 3 x 20 ml de CH₂Cl₂. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 20 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad, obteniéndose un sólido amarillo. El sólido amarillo se usó sin purificación adicional. LCMS ESI (+) (M+NH₄) m/z 295, 297.
- 35 Etapa F: Preparación de 3-((4-bromo-2,2-difluoro-3-imino-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se avanzó 2-bromo-3-nuoro-6-(metilsulfonil)benzonitrilo secuencialmente a través de una serie de etapas descritas previamente: **Ejemplo 3** (etapa E), **Ejemplo 17** (etapa A) y **Ejemplo 26** (etapa A).
- 40 Etapa G: Preparación de 1,1-dióxido de 3-amino-4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno: La reducción se produjo de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 26**, Etapa B. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 5-30 %/hexano, proporcionando el **Compuesto 30** en forma de un sólido blanco (7,0 mg, 39 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 426, 428; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,72 (tt, 1H), 6,63-6,54 (m, 2H), 4,70 (dt, 1H), 1,92 (d, 2H).
- 45

Ejemplos 31 y 32



5 1-Óxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1H-1λ⁴-benzo[b]tiofeno (Compuesto 31) y 1-óxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1H-1λ⁴-
benzo[b]tiofeno (Compuesto 32)

10 Etapa A: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-(metilsulfinil)benzonitrilo: Se trató una solución de 2-bromo-3-fluoro-6-metilsulfanil-benzenonitrilo (102 mg, 0,4 mmol) en metanol (10 ml) y agua (5 ml) a 25 °C con Oxone® (127,6 mg, 0,21 mmol), y se agitó durante una noche a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener una suspensión espesa, y se vertió en 20 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad, obteniéndose un sólido blanquecino. El sólido blanquecino se usó sin purificación adicional. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 262, 264.

15 Etapa B: Preparación de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenoxy)-6-(metilsulfinil)benzonitrilo: Se agitó una solución de 2-bromo-3-fluoro-6-metilsulfinil-benzenonitrilo (335 mg, 1,3 mmol), 3,5-difluorofenol (141 mg, 1,1 mmol) y bicarbonato de cesio (211 mg, 1,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (6,4 ml) a 80 °C durante 4 horas. Se vertió la mezcla de reacción en 60 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de Et₂O. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 20 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante 20 cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 20-70 %/hexano, proporcionando un sólido blanco (259 mg, 54 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 372, 374.

25 Etapa C: Preparación de N-((3-bromo-2-ciano-4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)(metil)(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2,2,2-trifluoroacetamida: Se trató una suspensión de 2-bromo-3-(3,5-difluorofenoxy)-6-metilsulfinil-benzenonitrilo (259 mg, 0,70 mmol), trifluoroacetamida (157 mg, 1,4 mmol), óxido de magnesio (112 mg, 2,8 mmol) y ácido bis(rodio(α,α',α'-tetrametil-1,3-bencenodipropiónico)) (21 mg, 0,028 mmol) en diclorometano (4,6 ml) a 25 °C con (diacetoxiyodo)benceno (336 mg, 1,0 mmol), y se agitó a 25 °C. En el transcurso de la reacción, se añadieron porciones adicionales de todos los reactivos, excepto de sulfóxido, para ayudar a que la reacción se completara (a juzgar por la LCMS). Cuando se completó, se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de celite para 30 eliminar las sustancias insolubles (se usó CH₂Cl₂ para enjuagar las sustancias insolubles filtradas). Se concentró el filtrado y se realizó la purificación mediante cromatografía en sílice usando EtOAc al 10-50 %/ hexano, proporcionando un sólido de color canela (265 mg, 79 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 483, 485.

35 Etapa D: Preparación de 1-óxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-1-imino-1,2-dihidro-3H-1λ⁴-benzo[b]tiofen-3-ona: Se trató una solución de N-((3-bromo-2-ciano-4-(3,5-difluorofenoxy)fenil)(metil)(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)-2,2,2-trifluoroacetamida (265 mg, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano (11 ml) a 25 °C con hidruro de sodio (33 mg, 0,82 mmol). Se agitó la suspensión resultante durante 1 hora. Inicialmente, se inactivó la reacción mediante la adición de 0,5 ml de agua, seguidos de 0,2 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl. Luego se retiraron los compuestos volátiles y se disolvió el residuo resultante en 10 ml de MeOH y 4 ml de HCl acuoso al 10 %. La mezcla resultante se agitó durante 40 3 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se vertió el residuo en 20 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de alcohol isopropílico al 30 %/CHCl₃. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 20-85 %/hexano, proporcionando un sólido beige (55 mg, 26 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 388, 390.

45 Etapa E: Preparación de 1-óxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-1-imino-1,2-dihidro-3H-1λ⁴-benzo[b]tiofen-3-ona: Se trató una solución de 1-óxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-1-imino-1,2-dihidro-3H-1λ⁴-benzo[b]tiofen-3-ona (21,6 mg, 0,056 mmol) en acetonitrilo (1,1 ml) a 25 °C con carbonato de sodio (13 mg, 0,12 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Entonces, se añadió Selectfluor® (43 mg, 0,12 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 4 horas. Se retiraron las sustancias volátiles por concentración a presión reducida, y se vertió el residuo en 20 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de alcohol isopropílico al 30 %/CHCl₃. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo del producto se usó sin purificación adicional. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 424, 426.

55 Etapa F: Preparación de 1-óxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1H-1λ⁴-benzo[b]tiofeno (Compuesto 31) y 1-óxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1H-1λ⁴-benzo[b]tiofeno (Compuesto 32): Se trató una solución de 1-óxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-1-imino-1,2-dihidro-3H-1λ⁴-benzo[b]tiofen-3-ona (23 mg, 0,055 mmol) en metanol (1 ml) a 0 °C con

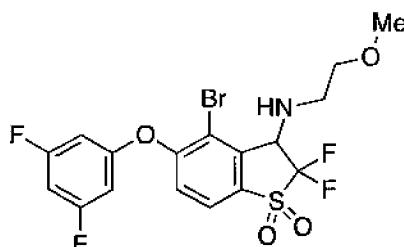
borohidruro de sodio (2,3 mg, 0,06 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de 0,5 ml de agua y 0,25 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla de reacción en 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de alcohol isopropílico al 30 %/CHCl₃. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 15-45 %/hexano, proporcionando 1-óxido de 4-bromo-

5 5-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1H-1λ⁴-benzo[b]tiofeno (**Compuesto 31**) en forma de un sólido blanco (4,5 mg, 19 %) y 1-óxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-10 1H-1λ⁴-benzo[b]tiofeno (**Compuesto 32**) en forma de un sólido blanco (4,6 mg, 20 %).

Datos para 1-óxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1H-1λ⁴-15 benzo[b]tiofeno (**Compuesto 31**): Tiempo de retención = 2,59 minutos; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 426, 428; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,71 (tt, 1H), 6,62-6,55 (m, 2H), 5,31 (dd, 1H), 3,43 (s a, 1H), 3,03 (d, 1H).

Datos para 1-óxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1H-1λ⁴-20 benzo[b]tiofeno (**Compuesto 32**): Tiempo de retención = 2,69 minutos; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 426, 428; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,70 (tt, 1H), 6,61 -6,54 (m, 2H), 5,35 (t, 1H), 3,75 (s a, 1H), 3,27 (d, 1H)

Ejemplo 33



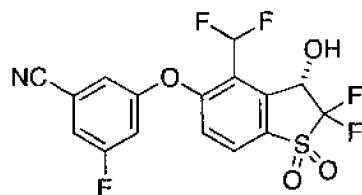
25 1,1-DiÓxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-((2-metoxietil)amino)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (Compuesto 33)

30 Etapa A: Preparación de 1,1-diÓxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxi)-3-((2-metoxietil)amino)benzo[b]tiofeno: Se trató una solución de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxi)-1,1-dioxo-benzotiofeno-3-amina (16,8 mg, 0,043 mmol, preparada de manera similar al **Ejemplo 30**) en benceno (1,0 ml) con 2-metoxietilamina (3,3 mg, 0,043 mmol) y se agitó a 95 °C bajo refluo usando una trampa de Dean-Stark durante 3 horas. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 20-50 %/hexano, proporcionando un sólido de color tostado (11 mg, 58 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 446, 448.

35 Etapa B: Preparación de 1,1-diÓxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-((2-metoxietil)amino)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno: La fluoración se produjo de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 26**, Etapa A. El sólido aislado se usó sin purificación adicional. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 482, 484.

40 Etapa C: Preparación de 1,1-diÓxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-((2-metoxietil)amino)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno: Se trató una solución de 1,1-diÓxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-((2-metoxietil)amino)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (12 mg, 0,02 mmol) en metanol (1 ml) a 0 °C con borohidruro de sodio (0,9 mg, 0,02 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Se añadieron más equivalentes de borohidruro de sodio (8 equivalentes) para hacer que la reacción se completara. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de 0,5 ml de agua y 0,25 ml de solución saturada de NH₄Cl. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla resultante en 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 20-35 %/hexano, proporcionando **Compuesto 33** en forma de un sólido blanco (2,6 mg, 22 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 484, 486; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,71 (tt, 1H), 6,62-6,55 (m, 2H), 4,60 (dd, 1H), 3,55 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,21-3,06 (m, 2H), 2,10-2,03 (m, 1H).

Ejemplo 34



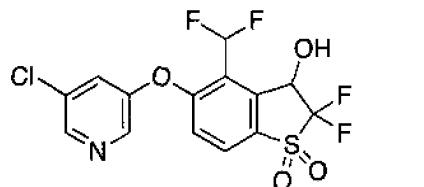
(S)-3-((4-(Difluoromethyl)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo
(Compuesto 34)

5 La reducción se produjo de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 9**. Se realizó la purificación de la mezcla racémica mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-40 %/hexano, proporcionando 3-((4-(difluoromethyl)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo racémico en forma de un sólido blanco (8 mg, 73 %). La resolución de los enantiómeros se realizó usando cromatografía SFC preparativa en las siguientes condiciones: Columna ChiralPak AS-(H) (2 x 15 cm), etanol al 20 % con dióxido de carbono a 10 MPa (100 bar), caudal de 60 ml/min, volumen de inyección de 0,5 ml de una solución en etanol a 20 mg/ml, máximo de detección a 220 nm. El **Compuesto 34** se recuperó como el segundo máximo (tiempo de retención: 1,84 minutos) eluyéndolo de la columna. LCMS ESI (-) (M-H) m/z 404; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (d, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,08 (dt, 1H), 5,66 (dd, 1H), 3,23 (d, 1H).

10

15

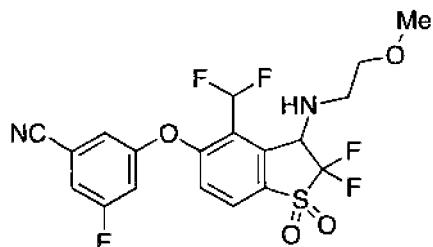
Ejemplo 35



20 1,1-Dióxido de 5-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-4-(difluoromethyl)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno
(Compuesto 35)

25 Se preparó 1,1-diÓxido de 5-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-4-(difluoromethyl)-2,2-difluorobenzo[b]tiofen-3(2H)-ona de manera similar al **Ejemplo 3**, Etapas E-G, sustituyendo el 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo por 5-cloropiridin-3-ol. La reducción se produjo de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 9**. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 0-50 %/diclorometano, proporcionando **Compuesto 35** en forma de un sólido blanco (11 mg, 30 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 398, 400; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,55 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 5,67 (dd, 1H), 3,24 (dd, 1H).

Ejemplo 36

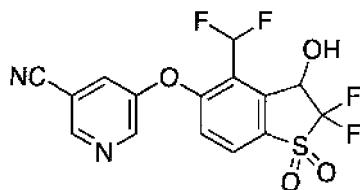


35 3-((4-(Difluoromethyl)-2,2-difluoro-3-((2-metoxietil)amino)-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo
(Compuesto 36)

40 Se preparó 3-((4-(difluoromethyl)-2,2-difluoro-3-((2-metoxietil)imino)-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo de manera similar al **Ejemplo 33**, Etapas A-B. La reducción se produjo de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 33**, Etapa C. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 5-25 %/hexano, proporcionando **Compuesto 36** en forma de una película fina (5,1 mg, 51 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 463; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,05 (dt, 1H), 4,94-4,87 (m, 1H), 3,53 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 1H).

Ejemplo 37

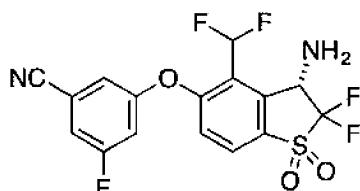
45



5-((4-(Difluoromethyl)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)nicotinonitrilo (Compuesto 37)

5 Se preparó 5-((4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)nicotinonitrilo de manera similar al **Ejemplo 3**, Etapas E-G, sustituyendo el 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo por 5-hidroxinictonitrilo. La reducción se produjo de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 9**. La purificación se realizó mediante 10 chromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-50 %/CHCl₃, proporcionando el **Compuesto 37** en forma de un sólido blanco (12 mg, 29 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 389; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,81 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 5,69 (d, 1H).

Ejemplo 38

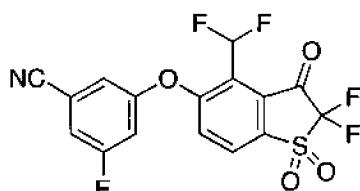


15 (S)-3-((3-Amino-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (Compuesto 38)

20 Etapa A: Preparación de (R)-N-((S)-5-(3-ciano-5-fluorofenoxy)-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida: Se preparó previamente 3-[4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo de acuerdo con el **Ejemplo 3**, Etapas A-G. Se trató una solución de 3-[4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (100 mg, 0,25 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (36 mg, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) con etóxido de titanio (IV) (105 µl, 0,50 mmol) y se calentó hasta 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (52,6 mg, 0,25 mmol). Después de 1 hora, se añadió una porción adicional de triacetoxiborohidruro de sodio (52,6 mg, 0,25 mmol) para que la reacción se completara. Después de 2 horas más de reacción, se retiró el baño de hielo, se detuvo y la mezcla de reacción agitada vigorosamente mediante la adición de 2,5 ml de salmuera. Después de 20 minutos, se filtró la suspensión resultante a través de celite y la torta del filtro se lavó extensamente con EtOAc. Se vertió el filtrado en 20 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante chromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-40 %/CHCl₃, proporcionando un sólido blanco (62 mg, 49 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 507.

35 Etapa B: Preparación de (S)-3-((3-amino-4-(difluorometil))-2,2-difluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se trató una solución de (R)-N-((S)-5-(3-ciano-5-fluorofenoxy)-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (62 mg, 0,12 mmol) en metanol (1,2 ml) a 25 °C con una solución de HCl 4 M en dioxano (230 µl, 1,22 mmol) y se agitó a 25 °C. Tras 2 horas, se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla de reacción en 10 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con 3 x 10 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante chromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-35 %/hexano, proporcionando el **Compuesto 38** en forma de una espuma blanca (37 mg, 76 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 405; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,07 (dt, 1H), 5,01-4,91 (dd, 1H), 2,06-1,99 (m, 2H).

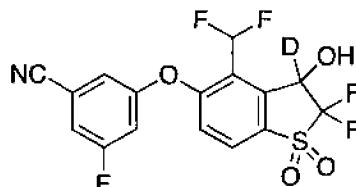
40 45 Ejemplo 39



3-((4-(Difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 39**)

- 5 Preparado de acuerdo con el **Ejemplo 3**. El **Compuesto 39** existe en forma de un hidrato en $(CD_3)_2SO$. RMN de 1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ 8,79 (s, 2H), 8,27 (d, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,55-7,47 (m, 3H).

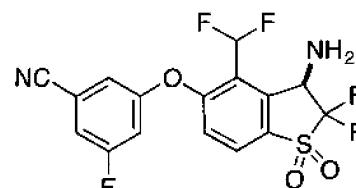
Ejemplo 40



3-((4-(Difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 40**)

- 15 Preparado de manera similar a la descrita en el **Ejemplo 25**. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-40 %/hexano, proporcionando **Compuesto 40** en forma de una película fina (32 mg, 90 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 405; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,98 (d, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,08 (dt, 1H), 3,12 (s, 1H).

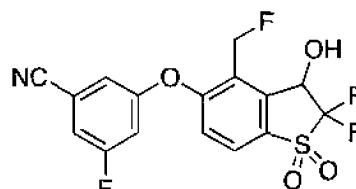
20 **Ejemplo 41**



(*R*)-3-((3-Amino4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 41**)

- Preparado de manera similar al **Ejemplo 38**, sustituyendo la (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida por (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-35 %/hexanos, proporcionando el **Compuesto 41** en forma de una espuma blanca (31 mg, 68 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 405; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,08 (dt, 1H), 5,02-4,89 (m, 1H), 2,12-1,92 (m, 2H).

Ejemplo 42



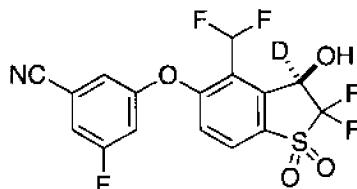
3-((2,2-Difluoro-4-(fluorometil)-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 42**)

- 40 Etapa A: Preparación de (2-bromo-3,6-difluorofenil)metanol: Se trató una solución de 2-bromo-3,6-difluorobenzaldehído (1 g, 4,5 mmol) en metanol (9,0 ml) a 0 °C con borohidruro de sodio (205 mg, 5,4 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de 2 ml de agua y 1 ml de solución acuosa saturada de NH_4Cl . Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió el residuo en 20 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto se utilizó sin purificación adicional. LCMS ESI (+) (M-OH) m/z 205, 207.
- 45 Etapa B: Preparación de 3-((2,2-difluoro-4-(fluorometil)-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-5-il)oxi)-5-

fluorobenzonitrilo: Preparado de manera similar al **Ejemplo 3**, Etapas A-H, sustituyendo el 3,6-difluoro-benzaldehído por (2-bromo-3,6-difluorofenil)metanol. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-45 %/hexano, proporcionando el **Compuesto 42** en forma de un sólido blanco (7,7 mg, 69 %). LCMS ESI (+) (M+NH₄) m/z 405; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (d, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 5,75 (d, 2H), 5,58 (d a, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H).

5

Ejemplo 43



10

(*R*)-3-((4-(Difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)-3-d)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 43**)

Se trató una solución de 3-[4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (1 g, 2,48 mmol) en diclorometano (40 ml) enfriado hasta 0 °C con ácido d-2 fórmico (95 % en peso en óxido de deuterio, 280 µl, 7,44 mmol) y trietilamina (690 µl 4,96 mmol). La mezcla resultante se roció con nitrógeno durante 5 minutos. Despues, bajo una corriente continua de nitrógeno, se añadió [N-[(1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-difeniletil]-4-metilbencenosulfonamidato-κN]cloro[(1,2,3,4,5,6-η)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio (15,4 mg, 0,025 mmol, también conocido como RuCl[(S,S)-Tsdpen](mesitileno)). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se transfirió a un refrigerador a 4 °C, en el que el recipiente permaneció durante 24 horas. Se vertió la mezcla de reacción en 50 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de CH₂Cl₂. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-40 %/hexano, dando **Compuesto 43**. El enriquecimiento del enantiómero deseado se logró mediante cristalización usando el siguiente procedimiento: La muestra se calentó en una cantidad mínima de cloroformo hasta que se volvió homogénea. Tras el enfriamiento, precipitó un sólido. El sólido se filtró y el filtrado se concentró. El proceso se repitió 2 veces más con una mejora de aproximadamente el doble en el % de e.e. Se mejoró un exceso enantiomérico de partida del aproximadamente 65 % al aproximadamente 94 % en 3 cristalizaciones. El exceso enantiomérico se evaluó utilizando un análisis de NMR de ¹⁹F del correspondiente éster de Mosher. El **Compuesto 43** se aisló en forma de un sólido blanco (300 mg, 30 % de rendimiento, > 95 % de incorporación de deuterio, 94 % de e.e.). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 405; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (d, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,08 (dt, 1H), 3,12 (s, 1H).

15

Despues, bajo una corriente continua de nitrógeno, se añadió [N-[(1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-difeniletil]-4-metilbencenosulfonamidato-κN]cloro[(1,2,3,4,5,6-η)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio (15,4 mg, 0,025 mmol, también conocido como RuCl[(S,S)-Tsdpen](mesitileno)). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se transfirió a un refrigerador a 4 °C, en el que el recipiente permaneció durante 24 horas. Se vertió la mezcla de reacción en 50 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de CH₂Cl₂. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-40 %/hexano, dando **Compuesto 43**.

El enriquecimiento del enantiómero deseado se logró mediante cristalización usando el siguiente procedimiento: La muestra se calentó en una cantidad mínima de cloroformo hasta que se volvió homogénea. Tras el enfriamiento, precipitó un sólido. El sólido se filtró y el filtrado se concentró. El proceso se repitió 2 veces más con una mejora de aproximadamente el doble en el % de e.e. Se mejoró un exceso enantiomérico de partida del aproximadamente 65 % al aproximadamente 94 % en 3 cristalizaciones. El exceso enantiomérico se evaluó utilizando un análisis de NMR de ¹⁹F del correspondiente éster de Mosher. El **Compuesto 43** se aisló en forma de un sólido blanco (300 mg, 30 % de rendimiento, > 95 % de incorporación de deuterio, 94 % de e.e.). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 405; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (d, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,08 (dt, 1H), 3,12 (s, 1H).

20

El enriquecimiento del enantiómero deseado se logró mediante cristalización usando el siguiente procedimiento: La muestra se calentó en una cantidad mínima de cloroformo hasta que se volvió homogénea. Tras el enfriamiento, precipitó un sólido. El sólido se filtró y el filtrado se concentró. El proceso se repitió 2 veces más con una mejora de aproximadamente el doble en el % de e.e. Se mejoró un exceso enantiomérico de partida del aproximadamente 65 % al aproximadamente 94 % en 3 cristalizaciones. El exceso enantiomérico se evaluó utilizando un análisis de NMR de ¹⁹F del correspondiente éster de Mosher. El **Compuesto 43** se aisló en forma de un sólido blanco (300 mg, 30 % de rendimiento, > 95 % de incorporación de deuterio, 94 % de e.e.). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 405; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (d, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,08 (dt, 1H), 3,12 (s, 1H).

25

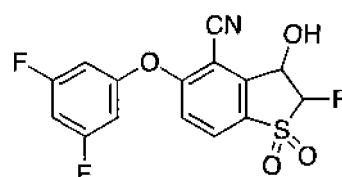
El enriquecimiento del enantiómero deseado se logró mediante cristalización usando el siguiente procedimiento: La muestra se calentó en una cantidad mínima de cloroformo hasta que se volvió homogénea. Tras el enfriamiento, precipitó un sólido. El sólido se filtró y el filtrado se concentró. El proceso se repitió 2 veces más con una mejora de aproximadamente el doble en el % de e.e. Se mejoró un exceso enantiomérico de partida del aproximadamente 65 % al aproximadamente 94 % en 3 cristalizaciones. El exceso enantiomérico se evaluó utilizando un análisis de NMR de ¹⁹F del correspondiente éster de Mosher. El **Compuesto 43** se aisló en forma de un sólido blanco (300 mg, 30 % de rendimiento, > 95 % de incorporación de deuterio, 94 % de e.e.). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 405; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (d, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,08 (dt, 1H), 3,12 (s, 1H).

30

El enriquecimiento del enantiómero deseado se logró mediante cristalización usando el siguiente procedimiento: La muestra se calentó en una cantidad mínima de cloroformo hasta que se volvió homogénea. Tras el enfriamiento, precipitó un sólido. El sólido se filtró y el filtrado se concentró. El proceso se repitió 2 veces más con una mejora de aproximadamente el doble en el % de e.e. Se mejoró un exceso enantiomérico de partida del aproximadamente 65 % al aproximadamente 94 % en 3 cristalizaciones. El exceso enantiomérico se evaluó utilizando un análisis de NMR de ¹⁹F del correspondiente éster de Mosher. El **Compuesto 43** se aisló en forma de un sólido blanco (300 mg, 30 % de rendimiento, > 95 % de incorporación de deuterio, 94 % de e.e.). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 405; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (d, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,08 (dt, 1H), 3,12 (s, 1H).

35

Ejemplo 44



35

1,1-Dióxido de 5-(3,5-difluorofenoxy)-2-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo (**Compuesto 44**)

Etapa A: Preparación de 1,1-dióxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-2-fluorobenzotiofen-3(2H)-ona: Se trató una solución de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (200 mg, 0,51 mmol, preparada de manera similar al **Ejemplo 1**, Etapas A-C) en acetonitrilo (12,5 ml) con Selectfluor® (1,14 g, 3,1 mmol), y se calentó hasta 120 °C mediante irradiación de microondas durante 2,5 horas. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 5-20 %/hexano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (25 mg, 12 %).

45

Etapa B: Preparación de 1,1-dióxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-2-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno: Se trató una solución de 1,1-dióxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-2-fluorobenzotiofen-3(2H)-ona (25 mg, 0,06 mmol) en diclorometano (6 ml) enfriado hasta 0 °C con ácido fórmico (6,9 µl, 0,18 mmol) y trietilamina (17 µl, 0,12 mmol). La mezcla resultante se roció con nitrógeno durante 5 minutos. Despues, bajo una corriente continua de nitrógeno, se añadió N-[(1R,2R)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil]-4-metilbencenosulfonamida(cloro)rutenio (II) (1,0 mg, 0,0015 mmol, también conocido como RuCl[(R,R)-Ts-DNEB]). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se transfirió a un refrigerador a 4 °C, en el que el recipiente permaneció durante 24 horas. Se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 10 ml de CH₂Cl₂. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-40 %/hexano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (25 mg, 12 %).

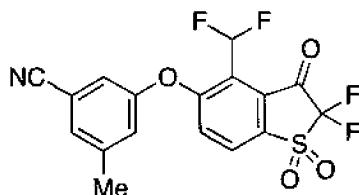
55

usando EtOAc al 10-50 %/hexano, proporcionando un sólido blanco (18 mg, 72 %). LCMS ESI (+) ($M+NH_4$) m/z 426, 428; RMN de 1H (400 MHz, CD_3CN): δ 7,85 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,78-6,70 (m, 2H), 5,79 (dd, 1H), 5,57 (t, 1H), 4,45 (d, 1H).

5 Etapa C: Preparación de 1,1-dióxido de 5-(3,5-difluorofenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno-4-carbonitrilo (**Compuesto 44**): Se trató una solución de cianuro de cobre (I) (2,9 mg, 0,03 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (0,5 ml) con 1,1-dióxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxi)-2-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno (10 mg, 0,025 mmol), y se calentó hasta 160 °C mediante irradiación de microondas durante 1 hora y 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 10 ml de Et_2O . Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-40 %/hexano, proporcionando el **Compuesto 44** en forma de un sólido blanco (5,4 mg, 60 %). LCMS ESI (+) ($M+NH_4$) m/z 373; RMN de 1H (400 MHz, CD_3CN): δ 8,02 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,01-6,87 (m, 3H), 5,88-5,73 (m, 2H), 4,91 (d, 1H).

10

15 **Ejemplo 45**

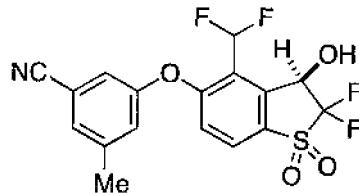


20 3-((4-(Difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-5-il)oxi)-5-metilbenzonitrilo (**Compuesto 45**)

Preparado de manera similar al **Ejemplo 3**, Etapas A-F, sustituyendo el 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo por 3-hidroxi-5-metilbenzonitrilo. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 0-15 %/ CH_2Cl_2 , proporcionando el **Compuesto 45** en forma de un sólido blanquecino (292 mg, 94 %). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,13 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,45 (s, 3H).

25

30 **Ejemplo 46**



30 (R)-3-((4-(Difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-5-il)oxi)-5-metilbenzonitrilo (**Compuesto 46**)

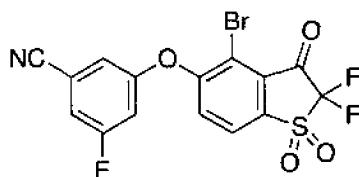
35 Se trató una solución de 3-((4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-5-il)oxi)-5-metilbenzonitrilo (287 mg, 0,72 mmol) en diclorometano (11,4 ml) enfriado hasta 0 °C con ácido fórmico (81 μ l, 2,2 mmol) y trietilamina (200 μ l, 14 mmol). La mezcla resultante se roció con nitrógeno durante 5 minutos. Después, bajo una corriente continua de nitrógeno, se añadió [*N*-[(1S,2S)-2-(amino- κ N)-1,2-difeniletil]-4-metilbencenosulfonamida- κ N]cloro[(1,2,3,4,5,6- η)-1,3,5-trimetilbenceno]-rutenio (9 mg, 0,014 mmol, también conocido como $RuCl[(S,S)-Tsd-pen][(mesitileno)]$). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se transfirió a un refrigerador a 4 °C, en el que el recipiente permaneció durante 24 horas. Se vertió la mezcla de reacción en 50 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de CH_2Cl_2 . Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-40 %/hexano. El enriquecimiento del enantiómero deseado se logró mediante cristalización usando el siguiente procedimiento. La muestra se calentó en una cantidad mínima de solución de hexano/ CH_2Cl_2 1:1 hasta la homogeneidad. Tras el enfriamiento, precipitó un sólido. El sólido se filtró y el filtrado se concentró. El proceso se repitió 2 veces más. Se mejoró un exceso enantiomérico de partida del aproximadamente 60 % al aproximadamente 90 % en 3 cristalizaciones. El exceso enantiomérico se evaluó utilizando un análisis de RMN de ^{19}F del correspondiente éster de Mosher. El **Compuesto 46** se aisló mientras se aislaba un sólido blanco (58 mg, 20 % de rendimiento, 90 % de e.e.). LCMS ESI (+) ($M+NH_4$) m/z 419; RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,91 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,71-5,64 (m, 1H), 3,04 (d δ , 1H), 2,44 (s, 3H).

40

45

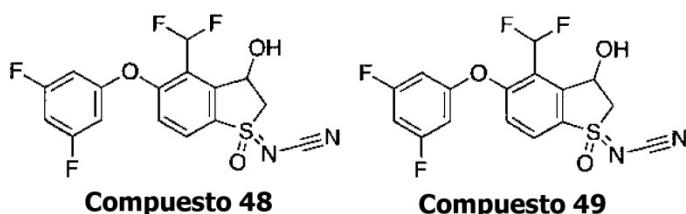
50

52 **Ejemplo 47**

3-((4-Bromo-2,2-difluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 47**)

5 Preparado de acuerdo con el **Ejemplo 1**, Etapas A-H, sustituyendo el 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo por 3-hidroxi-5-metilbenzonitrilo. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 0-10 %/CH₂Cl₂, proporcionando el **Compuesto 47** en forma de un sólido blanquecino (292 mg, 94 %). LCMS ESI (+) (M+H₂O+NH₄) m/z 467, 469; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H).

10

Ejemplos 48 y 49

15 *N*-(4-(Difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-1-oxido-2,3-dihidro-1λ⁴-benzo[b]tiofen-1-iliden)cianamida (**Compuesto 48**) y *N*-(4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-1-oxido-2,3-dihidro-1λ⁴-benzo[b]tiofen-1-iliden)cianamida (**Compuesto 49**)

20 Etapa A: Preparación de *N*-(2-ciano-3-(difluorometil)-4-fluorofenil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden)cianamida: Se preparó 2-(difluorometil)-3-fluoro-6-(metiltio)benzonitrilo de manera similar al **Ejemplo 3**, Etapa A-C. Se añadió (diacetoxiido)benceno (890 mg, 2,76 mmol) a una suspensión helada de 2-(difluorometil)-3-fluoro-6-metilsulfanil-benzonitrilo (500 mg, 2,3 mmol) y cianamida (126 mg, 3 mmol) en acetonitrilo (23 ml). Se retiró el baño de hielo y la suspensión se convirtió lentamente en una solución amarilla. Tras 3 horas, se vertió la mezcla de reacción en 100 ml de agua y se extrajo con 3 x 30 ml de EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 60-100 %/hexano, proporcionando un sólido beige (360 mg, 61 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 258.

25 Etapa B: Preparación de *N*-(2-ciano-3-(difluorometil)-4-fluorofenil)(metil)(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)cianamida: Se trató una solución de *N*-(2-ciano-3-(difluorometil)-4-fluorofenil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden)cianamida (360 mg, 1,40 mmol) y tricloruro de rutenio (III) (5,8 mg, 0,028 mmol) en una mezcla 1:1:2 de CH₃CN/CCl₄/H₂O (26 ml) con peryodato de sodio (449 mg, 2,1 mmol), y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en 100 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo del producto se usó sin purificación adicional. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 274.

30 Etapa C: Preparación de *N*-(3-amino-4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-1-oxido-1λ⁴-benzo[b]tiofen-1-iliden)cianamida: Se agitó una solución de *N*-(2-ciano-3-(difluorometil)-4-fluorofenil)(metil)(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)cianamida (390 mg, 1,40 mmol), 3,5-Difluorofenol (186 mg, 1,43 mmol) y bicarbonato de cesio (830 mg, 4,28 mmol) en *N*, *N*-dimetilformamida (3,6 ml) a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó diluyendo con 40 ml de agua y extrayendo con 6 x 15 ml de Et₂O. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se usó sin purificación adicional. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 384.

35 Etapa D: Preparación de *N*-(4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-1-oxido-3-oxo-2,3-dihidro-1λ⁴-benzo[b]tiofen-1-iliden)cianamida: Se trató una solución de *N*-(3-amino-4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-1-oxido-1λ⁴-benzo[b]tiofen-1-iliden)cianamida (347 mg, 0,91 mmol) en metanol (7 ml) a 25 °C con HCl 1 M acuoso (2,72 ml, 2,72 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 1 hora. Se retiraron las sustancias volátiles por concentración a presión reducida, y se vertió el residuo en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de alcohol isopropílico al 30 %/CHCl₃. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo del producto se usó sin purificación adicional. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 385.

40 Etapa E: Preparación de *N*-(4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-1-oxido-2,3-dihidro-1λ⁴-benzo[b]tiofen-1-iliden)cianamida (**Compuesto 48**) y *N*-(4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-1-oxido-2,3-dihidro-1λ⁴-

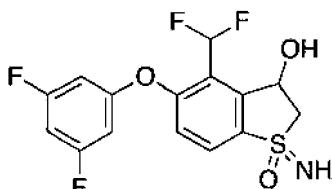
benzo[*b*]tiofen-1-iliden)cianamida (**Compuesto 49**): Se trató una solución de *N*-(4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-1-oxido-3-oxo-2,3-dihidro-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofen-1-iliden)cianamida (60 mg, 0,16 mmol) en metanol (1,6 ml) a 0 °C con borohidruro de sodio (5,9 mg, 0,16 mmol), y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de 0,5 ml de agua y 0,25 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se

5 retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla de reacción en 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 10 ml de alcohol isopropílico al 30 %/CHCl₃. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-40 %/CHCl₃, proporcionando *N*-(4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-1-oxido-2,3-dihidro-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofen-1-iliden)cianamida (**Compuesto 48**) en forma de una película fina (1,1 mg, 1,8 %) y *N*-(4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-1-oxido-2,3-dihidro-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofen-1-iliden)cianamida (**Compuesto 49**) en forma de una película fina (0,9 mg, 1,5 %).

10 Datos para *N*-(4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-1-Oxido-2,3-dihidro-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofen-1-iliden)cianamida (**Compuesto 48**): Tiempo de retención de la HPLC = 2,62 minutos; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 387; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,69-6,63 (m, 2H), 6,03-5,97 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H).

15 Datos para *N*-(4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-1-oxido-2,3-dihidro-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofen-1-iliden)cianamida (**Compuesto 49**): Tiempo de retención para HPLC = 2,56 minutos; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 387; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,70-6,63 (m, 2H), 5,99 (t, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H).

Ejemplo 50



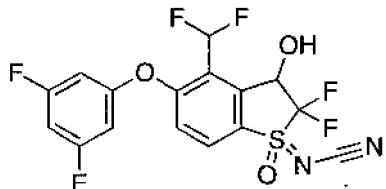
1-Óxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1*H*-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofeno (**Compuesto 50**)

30 Etapa A: Preparación de 1-óxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-1-imino-1,2-dihidro-3*H*-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofeno-3-ona: Se trató una solución de *N*-(4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-1-oxido-3-oxo-2,3-dihidro-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofen-1-iliden)cianamida (80 mg, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (1,3 ml) con solución acuosa concentrada de HCl (0,6 ml, 7,2 mmol), y se calentó hasta 120 °C mediante irradiación de microondas durante 30 minutos. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla de reacción en 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 20-60 %/hexano, proporcionando un sólido blanco (35,4 mg, 48 %).

35 Etapa B: Preparación de 1-óxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1*H*-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofeno: Se trató una solución de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-1-imino-1-oxo-benzotiofen-3-ona (35 mg, 0,1 mmol) en metanol (2 ml) a 0 °C con borohidruro de sodio (3,7 mg, 0,1 mmol), y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se inactivó la reacción mediante la adición de 0,5 ml de agua y 0,25 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla de reacción en 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 10 ml de alcohol isopropílico al 30 %/CHCl₃. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando MeOH al 0-4 %/CHCl₃ (6,8 mg, 19 %). Tiempo de retención para HPLC = 2,27 minutos; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 362; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,74-6,67 (m, 1H), 6,62-6,55 (m, 2H), 5,80-5,74 (m, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 1H).

50

Ejemplo 51

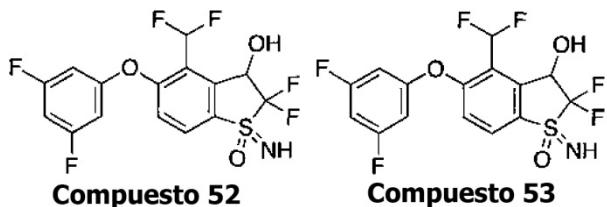


N-(4-(Difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-oxido-2,3-dihidro-1*H*-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofen-1-iliden)cianamida (**Compuesto 51**)

5 Etapa A: Preparación de 1-óxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-1-imino-1,2-dihidro-3*H*-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofen-3-ona: Se trató una solución de *N*-(4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-1-oxido-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofen-1-iliden)cianamida (54 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (1,4 ml) a 25 °C con carbonato de sodio (32,7 mg, 0,31 mmol). Se añadió Selectfluor® (109 mg, 0,31 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 1,5 horas. Se retiraron las sustancias volátiles por concentración a presión reducida, y se vertió el residuo en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando MeOH al 0 %-4 %/CHCl₃, proporcionando un sólido blanquecino (16 mg, 27 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 421.

10 15 Etapa B: Preparación de *N*-(4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-oxido-2,3-dihidro-1*H*-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofen-1-iliden)cianamida: Se trató una solución de (4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-1,3-dioxo-benzotiofen-1-iliden)cianamida (16,1 mg, 0,038 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) a 25 °C con triacetoxiborohidruro de sodio (12,2 mg, 0,058 mmol), y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla de reacción en 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 10 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 0-20 %/CHCl₃, proporcionando el **Compuesto 51** en forma de un sólido blanco (6,9 mg, 43 %). Tiempo de retención para HPLC = 2,90 minutos; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 423; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07-8,00 (m, 1H), 7,42-7,13 (m, 2H), 6,87-6,80 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 2H), 5,83-5,76 (m, 1H), 3,78-3,66 (m, 1H).

20 25 **Ejemplos 52 y 53**



30 35 40 45 Etapa A: Preparación de 1-óxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-1-imino-2,3-dihidro-1*H*-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofeno (**Compuesto 52**) y 1-óxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1*H*-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofeno (**Compuesto 53**):

Etapa A: Preparación de 1-óxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-1-imino-1,2-dihidro-3*H*-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofen-3-ona: Se trató una solución de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-1-imino-1-oxo-benzotiofen-3-ona (22,7 mg, 0,063 mmol) en acetonitrilo (1,3 ml) a 25 °C con carbonato de sodio (14,7 mg, 0,14 mmol). Se añadió Selectfluor® (49 mg, 0,14 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 1,5 horas. Se retiraron las sustancias volátiles por concentración a presión reducida, y se vertió el residuo en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto se utilizó sin purificación adicional. LCMS ESI (-) (M-H) m/z 394.

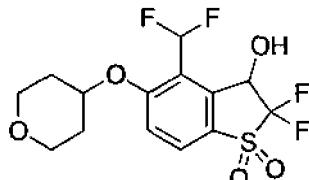
50 55 Etapa B: Preparación de 1-óxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1*H*-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofeno (**Compuesto 52**) y 1-óxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1*H*-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofeno (**Compuesto 53**): Se trató una solución de 1-óxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-1-imino-1,2-dihidro-3*H*-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofen-3-ona (27,3 mg, 0,069 mmol) en metanol (1,4 ml) a 0 °C con borohidruro de sodio (2,9 mg, 0,076 mmol), y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de 0,25 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl y 0,5 ml de agua. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla de reacción en 20 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 15-20 %/CHCl₃, proporcionando 1-óxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1*H*-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofeno (**Compuesto 52**) en forma de un sólido blanco (2,7 mg, 10 %) y 1-óxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1*H*-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofeno (**Compuesto 53**) en forma de un sólido blanco (1,7 mg, 6,2 %).

55 Datos para 1-óxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1*H*-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofeno (**Compuesto 52**): Tiempo de retención = 2,54 minutos; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 398; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,79-6,72 (m, 1H), 6,66-6,59 (m, 2H), 5,60 (t, 1H), 3,39

(s a, 1H), 3,12 (d, 1H).

5 Datos para 1-óxido de 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1*H*-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofeno (**Compuesto 53**): Tiempo de retención = 2,65 minutos; LCMS ESI (+) (M+H) m/z 398; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,79-6,72 (m, 1H), 6,66-6,59 (m, 2H), 5,64 (t, 1H), 3,68 (s a, 1H), 3,33 (d, 1H).

Ejemplo 54



10

1,1-DiÓxido de 4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno (**Compuesto 54**)

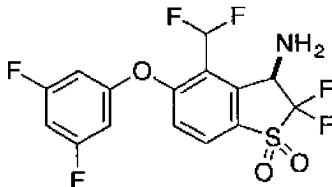
15 Etapa A: Preparación de 2-(difluorometil)-6-(metiltio)-3-tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)benzonitrilo: Se trató una solución de tetrahidro-4-piranol (160 µl, 1,66 mmol) en dimetilsulfóxido (3,7 ml) a 25 °C con hidruro de sodio, dispersión del 60 % en aceite mineral (60,8 mg, 1,52 mmol), y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadió 2-(difluorometil)-3-fluoro-6-metilsulfanil-benzonitrilo (300 mg, 1,38 mmol) directamente a la solución opaca del alcóxido. Tras 2,5 horas, se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 30-80 %/hexano, proporcionando un sólido blanco (253 mg, 61 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 300.

20 Etapa B: Preparación de 2-(difluorometil)-6-(metilsulfonil)-3-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)benzonitrilo: Se trató una solución de 2-(difluorometil)-6-(metiltio)-3-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (175 mg, 0,58 mmol) en diclorometano (5,8 ml) a 25 °C con ácido 3-cloroperbenzoico (~70 % en peso, 346 mg, 1,4 mmol), y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en 20 ml de NaOH 1 M y se extrajo con 3 x 20 ml de CH₂Cl₂. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 20 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El sólido blanco resultante se usó sin mayor purificación. LCMS ESI (+) (M+NH₄) m/z 349.

25 Etapa C: Preparación de 1,1-diÓxido de 4-(difluorometil)-5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-ona: Se trató una solución de 2-(difluorometil)-6-(metilsulfonil)-3-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)benzonitrilo (193 mg, 0,58 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) a 25 °C con hidruro de sodio (35 mg, 0,87 mmol), y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se trató la mezcla de reacción con 12 ml de una mezcla 3:1 de MeOH/HCl acuoso al 10 %. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y luego se retiró la porción volátil mediante concentración a presión reducida. Se extrajo la mezcla de reacción con 3 x 20 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 30-70 %/hexano, proporcionando un sólido blanco (48 mg, 25 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 333.

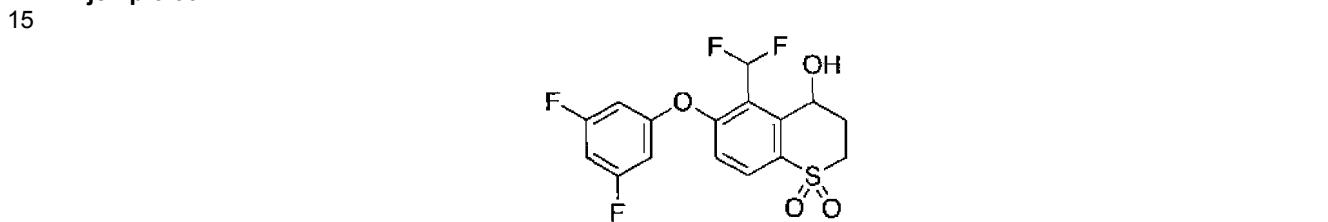
30 Etapa D: Preparación de 1,1-diÓxido de 4-(difluorometil)-2,2-difluoro-5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-ona: Se trató una solución de 1,1-diÓxido de 4-(difluorometil)-5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-ona (48 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (2,9 ml) a 25 °C con carbonato de sodio (33,7 mg, 0,32 mmol). Se añadió Selectfluor® (113 mg, 0,32 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 1,5 horas. Se retiraron las sustancias volátiles por concentración a presión reducida, y se vertió el residuo en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de EtOAc. Se enjuagaron los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto se utilizó sin purificación adicional. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 369.

35 Etapa E: Preparación de 1,1-diÓxido de 4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno: Se trató una solución de 1,1-diÓxido de 4-(difluorometil)-2,2-difluoro-5-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)benzo[*b*]tiofen-3(2*H*)-ona (50 mg, 0,14 mmol) en metanol (2,8 ml) a 0 °C con borohidruro de sodio (5,1 mg, 0,14 mmol), y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de 0,5 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl y 1,0 ml de agua. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla de reacción en 20 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 30-80 %/hexano, proporcionando el **Compuesto 54** en forma de un sólido blanco (12 mg, 23 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 387; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,99 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 5,57-5,52 (m, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,67-3,60 (m, 2H), 2,32-2,03 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H).

Ejemplo 55

5 1,1-Dióxido de (R)-3-amino-4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b]thiofeno
 (Compuesto 55)

10 Preparado de manera similar al **Ejemplo 41**. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 5-25 %/hexano, proporcionando el **Compuesto 55** en forma de un sólido blanco (44,1 mg, 86 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 398; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,76 (1t, 1H), 6,67-6,60 (m, 2H), 5,02-4,93 (m, 1H), 2,01 (d a, 2H).

Ejemplo 56

1,1-Dióxido de 5-(difluorometil)-6-(3,5-difluorofenoxy)-4-hidroxicotriocromo (Compuesto 56)

20 Etapa A: Preparación de 6-(benciltio)-2-(difluorometil)-3-fluorobenzonitrilo: Se trató una solución de 2-(difluorometil)-3,6-difluoro-benzonitrilo (1,5 g, 7,93 mmol) en acetonitrilo (40 ml, previamente rociado con nitrógeno durante 5 minutos) a -40 °C con fenilmetanotiolato de sodio (1,16 g, 7,9 mmol) en 2 porciones durante 10 minutos. La suspensión resultante se agitó inicialmente a -40 °C y luego se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente (la reacción permaneció sumergida en el baño de acetona durante este tiempo). La reacción se detuvo cuando la temperatura alcanzó 10 °C. Se vertió la mezcla de reacción en 300 ml de agua y se extrajo con 3 x 100 ml de Et₂O. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 20 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía de fase inversa (unidad de Biotage Isolera One, columna C18 Flash 40 + M, CH₃CN al 40-95 %/agua), proporcionando un sólido blanquecino (650 mg, 28 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 293.

30 Etapa B: Preparación de 6-(benciltio)-2-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenoxy)benzonitrilo: Se trató una solución de 6-(benciltio)-2-(difluorometil)-3-fluorobenzonitrilo (800 mg, 2,73 mmol) y bicarbonato de cesio (582 mg, 3,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (6,8 ml) con 3,5-difluorofenol (355 mg, 2,73 mmol), y se agitó a 100 °C durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en 70 ml de agua y se extrajo con 3 x 30 ml de Et₂O. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo del producto se usó sin purificación adicional. LCMS ESI (+) (M+NH₄) m/z 421.

40 Etapa C: Preparación de 6-(benciltio)-2-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenoxy)benzaldehído: Se trató una solución de 6-(benciltio)-2-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenoxy)benzonitrilo (550 mg, 1,36 mmol) en diclorometano (9 ml) a 0 °C con diisobutilalumano (~1,0 M en heptano, 2,05 ml, 2,05 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió más diisobutilalumano (600 µl, ~1,0 M en heptano). Despues de agitar durante 30 minutos más, se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de 8,5 ml de HCl acuoso al 10 %. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 1 hora. Luego, se trató la muestra con 8,5 ml de tartrato de potasio sódico acuoso al 20 % y se agitó vigorosamente durante una hora más. Se basificó la mezcla de reacción con NaOH acuoso al 10 %. Se extrajo la mezcla de reacción con 3 x 20 ml de CH₂Cl₂. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 20 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo del producto se usó sin purificación adicional. LCMS ESI (-) (M-H) m/z 405.

45 Etapa D: Preparación de 1-(6-(benciltio)-2-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenoxy)fenil)prop-2-en-1-ol: Se trató una solución de 6-(benciltio)-2-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenoxy)benzaldehído (91 mg, 0,22 mmol) en tetrahidrofurano (2,2 ml) a 0 °C con bromuro de vinilmagnesio (~1,0 M en tetrahidrofurano, 220 µl, 0,22 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 10 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y luego se vertió en 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄,

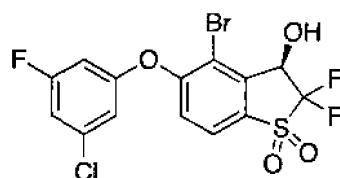
se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando CH_2Cl_2 al 30-70 %/hexano, proporcionando un sólido amarillo (83 mg, 85 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 433.

5 Etapa E: Preparación de 1-(6-(benciltio)-2-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenoxi)fenil)prop-2-en-1-ona: Se trató una solución de 1-(6-(benciltio)-2-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenoxi)fenil)prop-2-en-1-ol (83 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (1,9 ml) a 25 °C con peryodinano de Dess-Martin (101 mg, 0,24 mmol) y se agitó a 25 °C durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (2 ml) y se trató con tiosulfato de sodio pentahidratado (130 mg, 0,53 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos, y luego se vertió en 20 ml de agua y se extrajo con 3 x 10 ml de CH_2Cl_2 . Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo del producto se usó sin purificación adicional. LCMS ESI (+) (M+H) m/z 433.

10 Etapa F: Preparación de 5-(difluorometil)-6-(3,5-difluorofenoxi)tiocroman-4-ona: Se trató una solución agitada vigorosamente de 1-(6-(benciltio)-2-(difluorometil)-3-(3,5-difluorofenoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (21 mg, 0,05 mmol) en benceno (0,5 ml) a 25 °C con cloruro de aluminio (10,8 mg, 0,08 mmol). Despues de 1 hora, se inactivó la reacción mediante la adición de virutas de hielo. Se diluyó la mezcla de reacción luego con 10 ml de CH_2Cl_2 , se vertió en 10 ml de HCl 1 M y se extrajo con 3 x 10 ml de CH_2Cl_2 . Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 5-25 %/hexano, proporcionando una capa fina (3,3 mg, 20 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 341.

15 Etapa G: Preparación de 5-(difluorometil)-6-(3,5-difluorofenoxi)tiocroman-4-ol: Se trató una solución de 5-(difluorometil)-6-(3,5-difluorofenoxi)tiocroman-4-ona (3,3 mg, 0,01 mmol) en metanol (1 ml) a 25 °C con borohidruro de sodio (0,36 mg, 0,01 mmol), y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de 0,25 ml de NH_4Cl saturado. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla de reacción en 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 10 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. Se disolvió el residuo del producto intermedio en diclorometano (1 ml) y se trató con ácido 3-cloroperbenzoico (~70 % en peso, 5,9 mg, 0,024 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1,5 horas, y 20 luego se vertió en 10 ml de una mezcla 1:1 de NaOH 1 M y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 20 % y se extrajo con 3 x 10 ml de CH_2Cl_2 . Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 25-75 %/hexano, proporcionando el Compuesto 56 en forma de un sólido blanco (2,2 mg, 60 %). LCMS ESI (+) (M+NH₄) m/z 394; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,71 (tt, 1H), 6,61-6,54 (m, 2H), 5,52-5,48 (m, 1H), 4,05 (td, 1H), 3,32 (ddd, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,73-2,64 (m, 2H).

Ejemplo 57



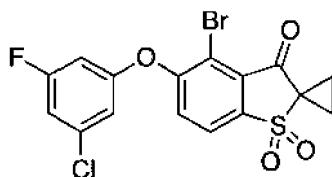
40 (3R)-4-Bromo-5-(3-chloro-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-3H-benzotiofen-3-ol (**Compuesto 57**)

45 Etapa A: Preparación de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona: Se añadió carbonato de sodio (130 mg, 1,23 mmol) de una vez a 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (226 mg, 0,56 mmol) en acetonitrilo (6 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se agitó durante 45 minutos. Luego, se añadió Selectfluor® (434 mg, 1,23 mmol) de una vez. Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora más, se concentró a sequedad al vacío, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (10 g de SNAP, 14 CV, acetato de etilo al 10-60 %/hexano), proporcionando 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (196 mg, 0,44 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido blanco.

55 Etapa B: Preparación de (3R)-4-bromo-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-3H-benzotiofen-3-ol (**Compuesto 57**): Se añadió cloro{[(1S,2S)-(+)-2-amino-1,2-difeniletil](4-toluenosulfonil)amido}(p-dimen)ruténio (II) ($\text{RuCl}(\text{p-cimen})[(\text{S},\text{S})\text{-Ts-DPEN}]$, 0,5 mg, 0,0008 mmol) de una vez a una mezcla desgasificada de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (16 mg, 0,04 mmol), trietilamina (6 μl , 0,04 mmol) y ácido fórmico (2 μl , 0,05 mmol) en diclorometano (350 μl) a temperatura ambiente en un vial de reacción dotado de una barra de agitación bajo una corriente de nitrógeno. Despues, se cerró herméticamente el vial de reacción con una tapa revestida de teflón y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre gel de sílice (10 g de SNAP, 14 CV, EtOAc al 5-60 %/hexano), proporcionando (3R)-4-bromo-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2,2-

difluoro-1,1-dioxo-3*H*-benzatiofen-3-ol (12 mg, 0,03 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un aceite transparente. LCMS ESI (-) m/z 441, 443, 445 (M-H); RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,80 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,72 (dt, 1H), 5,38 (d, 1H).

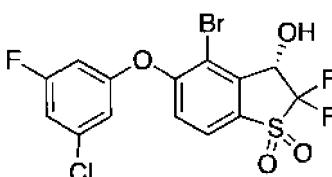
5 **Ejemplo 58**



10 4-Bromo-5-(3-chloro-5-fluoro-fenoxy)-1,1-dioxo-espiro[benzotiofen-2,1'-ciclopropan]-3-ona (**Compuesto 58**)

15 Se añadió 1,2-dibromoetano (13 µl, 0,15 mmol) a 4-bromo-5-(3-chloro-5-fluoro-fenoxy)-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (40 mg, 0,10 mmol) y carbonato de potasio (41 mg, 0,30 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche en un vial de reacción cerrado herméticamente y luego se calentó hasta 50 °C durante 24 horas más. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 ml) y se extrajo con éter dietílico (4 x 5 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (3 x 5 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10 g de SNAP, 14 CV, acetato de etilo al 10-100 %/hexano), proporcionando 4-bromo-5-(3-chloro-5-fluoro-fenoxy)-1,1-dioxo-espiro[benzotiofen-2,1'-ciclopropano]-3-ona (6 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 15 %). LCMS ESI (-) m/z 475, 477, 479 (M+HCO₂-); RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,00 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,81-6,80 (m, 1H), 6,67 (dt, 1H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 2H).

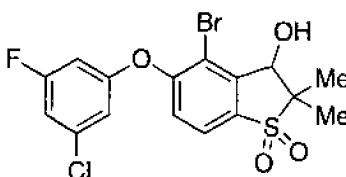
20 **Ejemplo 59**



25 25 (3S)-4-Bromo-5-(3-chloro-5-fluoro-fenoxy)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-3*H*-benzotiofen-3-ol (**Compuesto 59**)

30 Se añadió una solución enfriada con hielo de *N*-(1*S*,2*S*)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbencíloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno-sulfonamida(cloro)ruteno (II) ((S,S)-Ts-DENEB™, 0,8 mg, 0,001 mmol) en diclorometano (0,3 ml) gota a gota a una solución enfriada con hielo de 4-bromo-5-(3-chloro-5-fluoro-fenoxy)-2,2-difluoro-1,1-dioxobenzotiofen-3-ona (26 mg, 0,06 mmol), trietilamina (16 µl, 0,12 mmol) y ácido fórmico (7 µl, 0,18 mmol) bajo nitrógeno. Después, se dispuso el vial de reacción en un frigorífico a 4 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre gel de sílice (10 g de SNAP, 14 CV, acetato de etilo al 5-60 %/hexano), proporcionando el **Compuesto 59** (21 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 80 %). El e.e. resultó ser del 83 %, determinado mediante análisis de RMN de ¹⁹F del correspondiente éster de Mosher. LCMS ESI (-) m/z 441, 443, 445 (M-H); RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ: 7,80 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,72 (dt, 1H), 5,38 (d, 1H).

35 **Ejemplo 60**

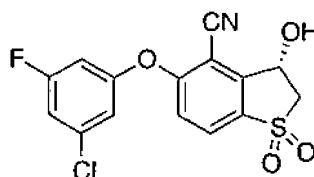


40 40 4-Bromo-5-(3-chloro-5-fluoro-fenoxy)-2,2-dimetil-1,1-dioxo-3*H*-benzotiofen-3-ol (**Compuesto 60**)

45 Etapa A: Preparación de 4-bromo-5-(3-chloro-5-fluoro-fenoxy)-2,2-dimetil-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona: Se añadió yodometano (31 µl, 0,49 mmol) de una vez a 4-bromo-5-(3-chloro-5-fluoro-fenoxy)-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (40 mg, 0,10 mmol) y carbonato de potasio (41 mg, 0,30 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) a temperatura ambiente y luego se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación. LCMS ESI (+) m/z 433, 435, 437 (M+H).

Etapa B: Preparación de 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-1,1-dioxo-3*H*-benzotiofen-3-ol (**Compuesto 60**): Se añadió borohidruro de sodio (4 mg, 0,10 mmol) de una vez a 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-1,1-dioxobenzotiofen-3-ona (43 mg, 0,10 mmol) en metanol (2,0 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. Se inactivó la reacción con cloruro de amonio saturado (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10 g de SNAP, 14 CV, acetato de etilo al 5-45 %/hexano), proporcionando 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2,2-dimetil-1,1-dioxo-3*H*-benzotiofen-3-ol (20 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 47 % durante 2 etapas). LCMS ESI (-) m/z 479, 481, 483 (M+HCO₂⁻); RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,73 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,83-6,82 (m, 1H), 6,66 (dt, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

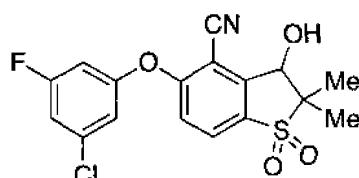
Ejemplo 61



15 (3S)-5-(3-chloro-5-fluoro-fenoxi)-3-hidroxi-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-4-carbonitrilo (**Compuesto 61**)

Se añadió cianuro de cobre (I) (11 mg, 0,12 mmol) de una vez a una solución de (3S)-4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-3-ol (32 mg, 0,08 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (0,4 ml), luego se calentó hasta 160 °C en un vial apto para microondas cerrado herméticamente mediante irradiación de microondas. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre gel de sílice en fase inversa (12+M, 14 CV, acetonitrilo al 20-100 %/agua), proporcionando (3S)-5-(3-chloro-5-fluoro-fenoxi)-3-hidroxi-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-4-carbonitrilo (23 mg, 0,064 mmol, rendimiento del 81 %). El e.e. resultó ser del 83 %, determinado mediante análisis de RMN de ¹⁹F del correspondiente éster de Mosher. LCMS ESI (-) m/z 352, 354 (M-H); RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,89 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,80 (dt, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,41 (d, 1H).

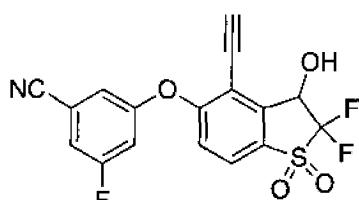
Ejemplo 62



30 5-(3-Chloro-5-fluoro-fenoxi)-3-hidroxi-2,2-dimetil-1,1-dioxo-3*H*-benzotiofen-4-carbonitrilo (**Compuesto 62**)

35 A cianuro de cobre (I) (5 mg, 0,05 mmol) en un vial de reacción apto para microondas dotado de una barra de agitación, se añadió una solución de 4-bromo-5-(3-chloro-5-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-1,1-dioxo-3*H*-benzotiofen-3-ol (17 mg, 0,04 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (0,25 ml). El vial de reacción se cerró herméticamente con un tapón de engarce y se calentó a 160 °C con irradiación de microondas durante 75 minutos. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre gel de sílice en fase inversa (12+M, 14 CV, acetonitrilo al 20-100 %/agua), proporcionando 5-(3-chloro-5-fluoro-fenoxi)-3-hidroxi-2,2-dimetil-1,1-dioxo-3*H*-benzotiofen-4-carbonitrilo (10 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 67 %). LCMS ESI (-) m/z 380, 382 (M-H); RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,91 (d, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,97-6,96 (m, 1H), 6,81 (dt, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

Ejemplo 63



45 3-((4-Etinil-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 63**)

Etapa A: Preparación de 3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-6-metilsulfonil-2-(2-trimetilsililetinil)benzoato de metilo: Se

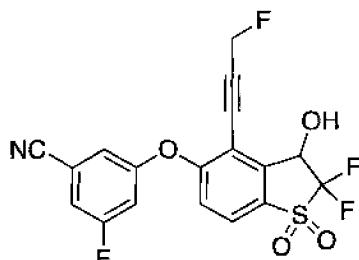
calentó una mezcla de 2-bromo-3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxy)-6-metilsulfonil-benzoato de metilo (500 mg, 1,2 mmol), acetileno de trimetilsililo (1,7 ml, 11,7 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (164 mg, 0,23 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,6 ml, 3,5 mmol) y Cul (89 mg, 0,47 mmol) en un tubo cerrado herméticamente bajo argón a 95 °C durante una noche. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión a 5 reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida con EtOAc/hexano (del 0 % al 50 %), dando 3-(3-ciano-5-fluorofenoxy)-6-metilsulfonil-2-(2-trimetilsililetinil)benzoato de metilo (186 mg, 0,42 mmol, 36 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 446 (M+H), 463 (M+NH₄).

Etapa B: Preparación de 3-(4-etinil-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo: A una solución de 3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxy)-6-metilsulfonil-2-(2-trimetilsililetinil)benzoato de metilo (176 mg, 0,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió más fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se 10 purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida con EtOAc/hexano (del 0 % al 60 %), dando 3-(4-etinil-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo (46 mg, 0,13 mmol, 34 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 391 (M+NH₄).

Etapa C: Preparación de 3-(4-etinil-2,2-difluoro-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo: A una solución de 3-(4-etinil-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo (12 mg, 0,04 mmol) en acetonitrilo (4 ml) a temperatura ambiente, se añadieron carbonato de sodio (12 mg, 0,11 mmol) y Selectfluor® (38 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió más Selectfluor® (38 mg, 0,11 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos más. La mezcla de reacción se 20 concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 395 (M+NH₄).

Etapa D: Preparación de 3-((4-etinil-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 63**): A una solución de 3-(4-etinil-2,2-difluoro-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo (7 mg, 0,02 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (12 mg, 0,06 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (12 mg, 0,06 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora más y se purificó 30 directamente mediante TLC preparativa con EtOAc/hexano (35 %), dando el **Compuesto 63** (6 mg, 0,02 mmol, 85 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 397 (M+NH₄); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (d, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,46 (dd, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,13 (d, 1H).

Ejemplo 64



40 3-[[2,2-Difluoro-4-(3-fluoroprop-1-inil)-3-hidroxi-1,1-dioxo-3H-benzotiofen-5-il]oxi]-5-fluoro-benzonitrilo (**Compuesto 64**)

Etapa A: Preparación de 3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxy)-2-(3-hidroxiprop-1-inil)-6-metilsulfonil-benzoato: Se calentó una 45 mezcla de 2-bromo-3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxy)-6-metilsulfonil-benzoato de metilo (650 mg, 1,52 mmol), alcohol propargílico (0,18 ml, 3,0 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (N) (53 mg, 0,08 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,8 ml, 4,6 mmol) y Cul (29 mg, 0,15 mmol) en un tubo cerrado herméticamente bajo argón a 90 °C durante una noche. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano, y se filtró la suspensión resultante. Se concentró el filtrado y el residuo se purificó 50 mediante cromatografía de columna ultrarrápida con EtOAc/hexano (del 0 % al 80 %), dando 3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxy)-2-(3-hidroxiprop-1-inil)-6-metilsulfonil-benzoato de metilo (130 mg, 0,32 mmol, 21 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 421 (M+NH₄).

55 Etapa B: Preparación de 3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxy)-2-(3-fluoroprop-1-inil)-6-metilsulfonil-benzoato de metilo: A una solución de 3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxy)-2-(3-hidroxiprop-1-inil)-6-metilsulfonil-benzoato de metilo (18 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente, se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,01 ml, 0,09 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se purificó directamente mediante TLC

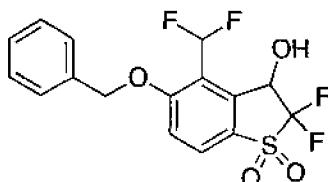
preparativa, dando 3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-(3-fluoroprop-1-inil)-6-metilsulfonil-benzoato de metilo (14 mg, 0,03 mmol, 77 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 423 (M+NH₄).

5 Etapa C: Preparación de 3-fluoro-5-[4-(3-fluoroprop-1-inil)-1,1,3-trioxobenzotiofen-5-il]oxi-benzonitrilo: A una solución de 3-(3-ciano-5-fluoro-fenoxi)-2-(3-fluoroprop-1-inil)-6-metilsulfonil-benzoato de metilo (14 mg, 0,03 mmol) in THF (3 ml), se añadió hidruro de sodio (10 mg, 0,25 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y 15 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en salmuera y ácido cítrico al 10 % a 1:1 enfriado con hielo, y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa (EtOAc al 50 %/hexano), dando 3-fluoro-5-[4-(3-fluoroprop-1-inil)-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il]oxi-benzonitrilo (11 mg, 0,03 mmol, 85 % de rendimiento). LCMS ESI (-) m/z 372 (M-H).

10 Etapa D: Preparación de 3-[2,2-difluoro-4-(3-fluoroprop-1-inil)-1,1,3-trioxobenzotiofen-5-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo: A una mezcla de 3-fluoro-5-[4-(3-fluoroprop-1-inil)-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il]oxi-benzonitrilo (11 mg, 0,03 mmol), carbonato de sodio (12 mg, 0,12 mmol) y Selectfluor® (63 mg, 0,18 mmol), se añadió acetonitrilo (2 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se purificó directamente mediante TLC preparativa con EtOAc/hexano (50 %), dando 3-[2,2-difluoro-4-(3-fluoroprop-1-inil)-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (6 mg, 0,015 mmol, 50 % de rendimiento).

15 Etapa E: Preparación de 3-[2,2-difluoro-4-(3-fluoroprop-1-inil)-3-hidroxi-1,1-dioxo-3H-benzotiofen-5-il]oxi]-5-fluoro-benzonitrilo (**Compuesto 64**): A una solución de 3-[2,2-difluoro-4-(3-fluoroprop-1-inil)-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (6 mg, 0,01 mmol) en THF (1 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (10 mg, 0,05 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se purificó directamente mediante TLC preparativa con EtOAc al 60 %/hexano, dando el **Compuesto 64** (4,4 mg, 0,01 mmol, 73 % de rendimiento). LCMS ESI (-) m/z 410 (M-H); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (d, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,05 (dt, 1H), 5,43 (d, 1H), 5,19 (d, 2H), 3,27 (s, 1H).

Ejemplo 65



30 5-Benciloxi-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-3H-benzotiofen-3-ol (**Compuesto 65**)

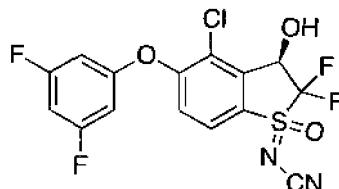
Etapa A: Preparación de 3-benciloxi-2-(difluorometil)-6-metilsulfonil-benzonitrilo: A una solución de fenilmetanol (0,04 ml, 0,4 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a temperatura ambiente, se añadió hidruro de sodio (8 mg, 60 %, 0,2 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió (difluorometil)-3-fluoro-6-metilsulfonil-benzonitrilo (50 mg, 0,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche y es purificado directamente mediante TLC preparativa con EtOAc/hexano (40 %) seguida de cromatografía de columna ultrarrápida con EtOAc/hexano (del 20 % al 80 %), dando 3-benciloxi-2-(difluorometil)-6-metilsulfonil-benzonitrilo (28 mg, 0,083 mmol, 41 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 355 (M+NH₄).

40 Etapa B: Preparación de 5-benciloxi-4-(difluorometil)-1,1-dioxobenzotiofen-3-ona: A una solución de 3-benciloxi-2-(difluorometil)-6-metilsulfonil-benzonitrilo (27 mg, 0,08 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a temperatura ambiente, se añadió hidruro de sodio (25 mg, 60 %, 0,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió KHSO₄ acuoso (10 %, 10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna ultrarrápida con EtOAc/hexano (40 %), dando 5-benciloxi-4-(difluorometil)-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (6 mg, 0,018 mmol, 22 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 356 (M+NH₄).

50 Etapa C: Preparación de 5-benciloxi-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona: Se agitó una mezcla de 5-benciloxi-4-(difluorometil)-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (6 mg, 0,02 mmol), Selectfluor® (38 mg, 0,11 mmol) y carbonato de sodio (8 mg, 0,08 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante TLC preparativa, dando 5-benciloxi-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (4 mg, 0,01 mmol, 60 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 410 (M+H₂O+NH₄).

55 Etapa D: Preparación de 5-benciloxi-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-3H-benzotiofen-3-ol: A una solución de 5-benciloxi-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (4 mg, 0,011 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5 mg, 0,02 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y se purificó directamente mediante TLC preparativa, dando el **Compuesto 65** (3 mg, 0,008 mmol, 75 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 394 (M+NH₄); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,92 (d, 1H), 7,46-7,10 (m, 7H), 5,61 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,00 (s, 1H).

Ejemplo 66



5

N-((3*R*)-4-cloro-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-oxido-2,3-dihidro-1*λ*⁴-benzo[*b*]tiofen-1-iliden)cianamida (Compuesto 66)

10 Etapa A: Preparación de 2-cloro-3-fluoro-6-(metiltio)benzonitrilo: Se púrgó un vial que contenía una solución clara de 2-cloro-3,6-difluoro-benzonitrilo (1,00 g, 5,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF, 5 ml) con nitrógeno, se enfrió con hielo y se trató con sulfuro de sodio (472 mg, 6,1 mmol). Se dejó calentar lentamente la suspensión amarilla agitada hasta la temperatura ambiente. Tras 3 horas, se trató la mezcla de reacción con sulfato de dimetilo (0,60 ml, 6,3 mmol). La suspensión amarillo se volvió de un color blanco lechoso. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se cromatógrafió el residuo sobre una columna Biotage de 50 g de SNAP con un gradiente del 10 % al 40 % de EtOAc/hexano, proporcionando 2-cloro-3-fluoro-6-(metiltio)benzonitrilo (430 mg, 2,13 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco esponioso.

20 Etapa B: Preparación de *N*-(3-cloro-2-ciano-4-fluorofenil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden)cianamida: Se añadió (diacetoxiyodo)benceno (755 mg, 2,4 mmol) a una suspensión enfriada con hielo de 2-cloro-3-fluoro-6-(metiltio)benzonitrilo (430 mg, 2,1 mmol) y cianamida (107 mg, 2,6 mmol) en acetonitrilo (20 ml). La suspensión se volvió lentamente una solución amarilla. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Tras 1,25 horas, se dividió la mezcla de reacción entre EtOAc y NaCl acuoso diluido. Se lavó la capa de EtOAc con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se chromatografió el residuo sobre una columna Biotage de 25 g de SNAP con un gradiente del 40 % al 100 % de EtOAc/hexano, proporcionando *N*-(3-cloro-2-ciano-4-fluorofenil)metil)-λ⁴-sulfaniliden)cianamida (390 mg, 1,6 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

30 Etapa C: Preparación de *N*-(3-cloro-2-ciano-4-fluorofenil)(metil)(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)cianamida: Se añadió peryodato de sodio (398 mg, 1,9 mmol) a *N*-(3-cloro-2-ciano-4-fluorofenil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden)cianamida (150 mg, 0,6 mmol) y cloruro de rutenio (III) (3,9 mg, 0,02 mmol) en una mezcla de tetracloruro de carbono (3 ml), acetonitrilo (3 ml) y agua (6 ml). Esto se agitó a temperatura ambiente. Tras 15 minutos, se dividió la mezcla de reacción entre diclorometano y agua. Se lavó el diclorometano con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, proporcionando *N*-(3-cloro-2-ciano-4-fluorofenil)(metil)(oxo)-λ⁶-sulfaniliden)cianamida (170 mg, 0,66 mmol, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido gris.

35 Etapa D: Preparación de *N*-(3-amino-4-cloro-5-(3,5-difluorofenoxy)-1-oxido-1 λ^4 -benzo[*b*]tiofen-1-iliden)cianamida: Se añadió bicarbonato de sodio (166 mg, 2 mmol) a un vial que contenía una solución de *N*-(3-cloro-2-ciano-4-fluorofenil)(metil)(oxo)- λ^6 -sulfaniliden)cianamida (170 mg, 0,66 mmol) y 3,5-difluorofenol (172 mg, 1,3 mmol) in DMF (2 ml). Se calentó el vial cerrado herméticamente hasta 70 °C. Tras 3,5 horas, la mezcla de reacción se repartió
 40 entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con 2 porciones de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se cromatógrafió el residuo sobre una columna Biotage de 25 g de SNAP con un gradiente del 40 % al 100 % de EtOAc/hexano, proporcionando *N*-(3-amino-4-cloro-5-(3,5-difluorofenoxy)-1-oxido-1 λ^4 -benzo[*b*]tiofen-1-iliden)cianamida (100 mg, 0,27 mmol, 41 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido. LCMS ESI-API (+) m/z 368 (M+H).

45 Etapa E: Preparación de *N*-(4-cloro-5-(3,5-difluorofenoxy)-1-oxido-3-oxo-2,3-dihidro-1λ⁴-benzo[*b*]tiofen-1-iliiden)cianamida: Se añadió ácido clorhídrico (1,0 M, 0,65 ml, 0,65 mmol) a una solución de *N*-(3-amino-4-cloro-5-(3,5-difluorofenoxy)-1-oxido-1λ⁴-benzo[*b*]tiofen-1-iliiden)cianamida (80 mg, 0,22 mmol) en metanol (7 ml). Se agitó la mezcla a 40 °C. Tras 30 minutos, se trató la mezcla de reacción enfriada con agua y se recogió el sólido resultante 50 por filtración al vacío, proporcionando *N*-(4-cloro-5-(3,5-difluorofenoxy)-1-oxido-3-oxo-2,3-dihidro-1λ⁴-benzo[*b*]tiofen-1-iliiden)cianamida (80 mg, 0,22 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. LCMS ESI-API (+) m/z 369 (M+H).

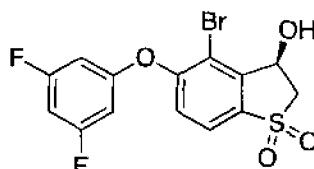
55 Etapa F: Preparación de *N*-(4-cloro-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-1-oxido-3-oxo-2,3-dihidro-1 λ^4 -benzo[*b*]tiofen-1-
iliden)cianamida: Se añadió ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2,2,2]octano (190 mg,
0,54 mmol) a una mezcla de *N*-(4-cloro-5-(3,5-difluorofenoxy)-1-oxido-3-oxo-2,3-dihidro-1 λ^4 -benzo[*b*]tiofen-1-
iliden)cianamida (90 mg, 0,24 mmol) y carbonato de sodio (57 mg, 0,54 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Esto se agitó a
temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con
60 salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se cromatógrafió el residuo sobre una columna Biotage de
10 g de SNAP con un gradiente del 20 % al 80 % de EtOAc/hexano, proporcionando *N*-(4-cloro-5-(3,5-

difluorofenoxy)-2,2-difluoro-1-oxido-3-oxo-2,3-dihidro-1 λ^4 -benzo[b]tiofen-1-iliden)cianamida (401 mg, 0,1 mmol, 41 % de rendimiento). LCMS ESI-API (+) m/z 423 (M+H+H₂O).

5 Etapa G: Preparación de *N*-(3*R*)-4-cloro-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-oxido-2,3-dihidro-1 λ^4 -benzo[b]tiofen-1-iliden)cianamida: Se añadió *N*-(1*R*,2*R*)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbencíloxi)etilamino)-etil]-4-metilbenceno-sulfonamida(cloro)rutenio (II) ((*R,R*)-Ts-DNEB™, 1,3 mg, 0,002 mmol) a un matraz que contenía, enfriada con hielo, una solución rociada con nitrógeno de *N*-(4-cloro-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-1-oxido-3-oxo-2,3-dihidro-1 λ^4 -benzo[b]tiofen-1-iliden)cianamida (41 mg, 0,1 mmol), trietilamina (0,03 ml, 0,2 mmol) y ácido fórmico (0,009 ml, 0,25 mmol) en diclorometano (5 ml). El matraz se cerró herméticamente y se mantuvo en un refrigerador a 10 4 °C durante un fin de semana. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se cromatógrafió en una columna Biotage de 10 g de SNAP con un gradiente del 20 % al 80 % de EtOAc/hexano, proporcionando *N*-(3*R*)-4-cloro-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1-oxido-2,3-dihidro-1 λ^4 -benzo[b]tiofen-1-iliden)cianamida (12,5 mg, 0,03 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de una película incolora. LCMS ESI (+) m/z 407, 409 (M+H); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89-7,81 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,65 (d, 2H), 5,59-5,51 (m, 1H), 4,60-4,38 (s a, 1H).

15

Ejemplo 67

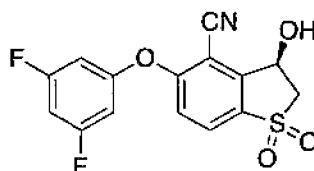


20 1,1-dioxido de (R)-4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 67**)

Etapa A: Preparación de 1,1-dioxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)benzo[b]tiofen-3(2H)-ona: Preparada de forma análoga al **Ejemplo 1**, Etapas A-G utilizando 3,5-difluorofenol en la Etapa F. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95-7,92 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 6,73-6,67 (m, 1H), 6,58-6,53 (m, 2H), 4,20 (s, 2H).

Etapa B: Preparación de 1,1-dioxido de (R)-4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno: Se disolvió 1,1-dioxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)benzo[b]tiofen-3(2H)-ona (267 mg, 0,69 mmol) en diclorometano (recién desgasificado mediante rociado de nitrógeno, 3,4 ml), y se trató la solución con trietilamina (0,19 ml, 1,37 mmol) y ácido fórmico (0,08 ml, 2,1 mmol). Se enfrió esta solución hasta 0 °C y se trató con una solución previamente enfriada (0 °C) de RuCl (p-cimeno) (S,S)-Ts-DPEN (4,4 mg, 0,01 mmol) disuelto en diclorometano (3,4 ml). Se dispuso la solución resultante en el refrigerador y se dejó reposar a 4 °C durante 15 horas. Se concentró la mezcla de reacción hasta un pequeño volumen y se cromatógrafió en SiO₂ eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto se recogió y se concentró, obteniéndose un aceite incoloro. Se añadieron éter dietílico y hexano, y se volvió a concentrar la mezcla, formando 1,1-dioxido de (R)-4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno en forma de un sólido blanco (248 mg, 92 %, >95 % de e.e. según el análisis de éster de Mosher). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,72 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,71-6,64 (m, 1H), 6,57-6,52 (m, 2H), 5,60 (t, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 2,88 (d, 1H).

Ejemplo 68

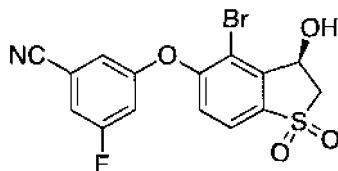


45 1,1-Dióxido de (R)-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo (**Compuesto 68**)

Se trató una solución de 1,1-dioxido de (R)-4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (51,7 mg, 0,13 mmol) disuelto en 1-metil-2-pirrolidinona (0,52 ml) con cianuro de cobre (I) (16,6 mg, 0,19 mmol). Se burbujeó argón a través de la solución durante varios minutos, luego se calentó la mezcla hasta 160 °C durante 60 minutos en el reactor de microondas. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con Et₂O y agua. Tras la separación, se lavó la capa acuosa con Et₂O, luego se lavaron los extractos orgánicos combinados cinco veces con agua, NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se volvió a disolver el material en bruto en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y, después de unos minutos, comenzó a formarse un precipitado. Se retiró el sobrenadante y los sólidos restantes se lavaron varias veces con cloruro de metileno/hexano a 1:1 fría. Se suspendieron los sólidos en hexano, se filtraron y se secaron al aire. Se obtuvo 1,1-dióxido de (R)-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo en forma de un sólido blanco

(22,5 mg, 51 %, e.e. >86 % según el análisis de éster de Mosher). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,71-6,67 (m, 2H), 5,78-5,74 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H).

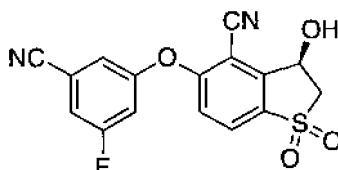
5 **Ejemplo 69**



(*R*)-3-((4-Bromo-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 69**)

10 Preparación de 1,1-dióxido de (*R*)-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo: Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 67**, Etapa B, usando 3-((4-bromo-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (Ejemplo 1, Etapa G) (66 %, >98 % de e.e. según análisis de éster de Mosher). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,77 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,06-7,05 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 5,62-5,59 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 2,90 (d, 1H).

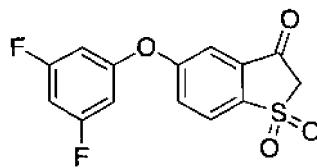
15 **Ejemplo 70**



20 1,1-Dióxido de (*R*)-5-(3-ciano-5-fluorofenoxy)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo (**Compuesto 70**)

25 Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 68**, usando (*R*)-3-((4-bromo-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (57 %, >88 % de e.e. según el análisis de éster de Mosher). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,94 (d, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 5,80-5,73 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H).

30 **Ejemplo 71**

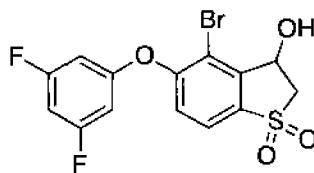


30 1,1-Dióxido de 5-(3,5-difluorofenoxy)benzo[b]tiofen-3(2H)-ona (**Compuesto 71**)

35 Se disolvió una solución de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (60 mg, 0,15 mmol) en MeOH (0,45 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se trató la solución con borohidruro de sodio (5,8 mg, 0,15 mmol) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora. Se trató la mezcla con más borohidruro de sodio (1 mg, 0,03 mmol) y se agitó durante 30 minutos más. Se inactivó la reacción mediante la adición cuidadosa de KHSO_4 al 10 % y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora. Se ajustó el pH a 7-8 con NaHCO_3 saturado y se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NaHCO_3 saturado, NaCl saturado, y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. Se cromatógrafió el material en bruto sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano, dando el **Compuesto 71** (11,9 mg, 25 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,24 (d, 1H), 7,89-7,86 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 6,59-6,51 (m, 2H), 3,10 (s, 2H).

40 **Ejemplo 72**

45

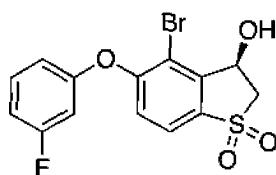


1,1-Dióxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (Compuesto 72)

- 5 Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 71**, dando el **Compuesto 72** (40 mg, 66 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,72 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 6,58-6,52 (m, 2H), 5,62-5,58 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 2,93 (d, 1H).

Ejemplo 73

10

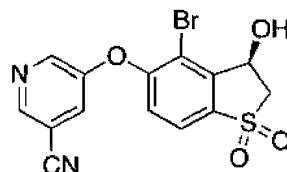


1,1-Dióxido de (R)-4-bromo-5-(3-fluorofenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (Compuesto 73)

- 15 Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 1**, Etapa A-G, utilizando 3-fluorofenol en la Etapa F, seguido del **Ejemplo 67**, Etapa B (92 %, >96 % de e.e. según análisis de éster de Mosher). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,66 (d, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 2H), 5,62-5,59 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 2,96 (d, 1H).

Ejemplo 74

20

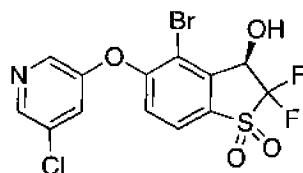


(R)-5-((4-bromo-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)nicotinonitrilo (Compuesto 74)

- 25 Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 1**, Etapa A-G, utilizando 5-hidroxinicotinonitrilo en la Etapa F, seguido del **Ejemplo 67**, Etapa B (70 %, >96 % de e.e. según análisis de éster de Mosher). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ + CD₃OD): δ 8,69 (d, 1H), 8,61-8,60 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,55-7,54 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H).

30

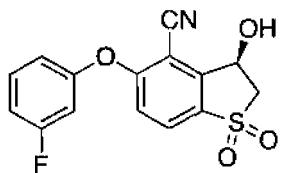
Ejemplo 75



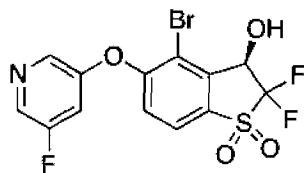
- 35 1,1-Dióxido de (R)-4-bromo-5-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (Compuesto 75)

- Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 1** usando 5-cloropiridin-3-ol en la Etapa F (42 % de e.e. Mediante análisis de éster de Mosher). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,41-5,37 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H).

Ejemplo 76

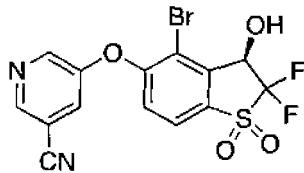
1,1-Dióxido de (*R*)-5-(3-fluorofenoxy)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-4-carbonitrilo (**Compuesto 76**)

- 5 Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 68**, utilizando 1,1-dióxido de (*R*-4-bromo-5-(3-fluorofenoxy)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno (>94 % de e.e. mediante análisis de éster de Mosher). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (d, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,94-6,87 (m, 2H), 5,78-5,73 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H), 3,56 (d, 1H).

10 **Ejemplo 77**

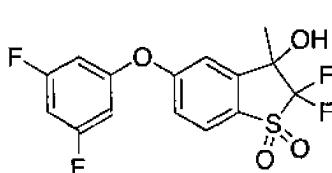
- 15 1,1-Dióxido de (*R*)-4-bromo-2,2-difluoro-5-((5-fluoropiridin-3-il)oxi)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno (**Compuesto 77**)

Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 1**, utilizando 5-fluoropiridin-3-ol en la Etapa F. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,43 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,18-7,14 (dt, 1H), 5,41-5,37 (m, 1H), 3,29-3,28 (m, 1H).

20 **Ejemplo 78**

- 25 (*R*)-5-((4-Bromo-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-5-il)oxi)nicotinonitrilo (**Compuesto 78**)

Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 1**, utilizando 5-hidroxinicotinonitrilo en la Etapa F. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,76 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,59-7,58 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 5,42-5,36 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H).

30 **Ejemplo 79**

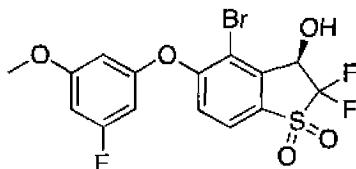
- 35 1,1-Dióxido de 5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno (**Compuesto 79**)

Se disolvió 1,1-diÓxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluorobenzo[*b*]tiofen-3(2H)-ona (25 mg, 0,06 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 0,21 ml), se enfrió hasta 0 °C, y se trató con cloruro de magnesio (3 M en THF, 0,039 ml, 0,12 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 2 horas, luego se inactivó con KHSO₄ al 10 %. Se retiraron los disolventes volátiles con una corriente de nitrógeno gaseoso y se trató la fase acuosa con acetato de etilo. Tras la separación, se lavó la fase acuosa con acetato de etilo y se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, NaHCO₃ acuoso saturado, NaCl acuoso saturado, y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se cromatógrafiÓ el material en bruto sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano, dando 1,1-diÓxido de 5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno en forma de una película incolora (22,5 mg, 87 %). LCMS ESI (-) m/z 407 (M+HCOOH-H); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (d, 1H), 7,28

(d, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 6,76-6,70 (1H), 6,65-6,95 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 1,75 (m, 3H).

Ejemplo 80

5



1,1-Dióxido de (*R*)-4-bromo-2,2-difluoro-5-(3-fluoro-5-metoxifenoxy)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 80**)

10 Etapa A: Preparación de ácido 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzoico: Se roció con nitrógeno una mezcla agitada de ácido 2-bromo-3-fluorobenzoico (25 g, 114 mmol), acetato de paladio (II) (1,28 g, 5,71 mmol), yodo (29 g, 114 mmol), diacetoxi-yodobenceno (36,8 g, 114 mmol) y dimetilformamida (560 ml) durante 5 minutos. La mezcla se calentó luego a 120 °C bajo nitrógeno durante 16 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo. Se trató la solución con Na₂S₂O₃ acuoso al 10 % para eliminar el color de yodo residual. Se extrajo la mezcla con *t*-butiléter de metilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se trituró el aceite amarillo con acetato de etilo al 10 %/hexano, dando un sólido, que se recogió por filtración. El filtrado se concentró y se trituró de nuevo con acetato de etilo al 10 %/hexano. Los sólidos combinados de ácido 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzoico (30,7 g) se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Etapa B: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzoato de metilo: A una solución agitada de ácido 2-bromo-3-fluoro-6-yodo-benzoico (30,7 g, 89 mmol) en dimetilformamida (220 ml), se añadieron carbonato de potasio de malla fina (36,9 g, 267 mmol) y yodometano (16,6 ml, 267 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua fría y se extrajo con *t*-butiléter de metilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Se trató el residuo con acetato de etilo al 15 %/hexano y se agitó. Se recogió el sólido precipitado (18,5 g) por filtración. El filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano, dando más producto deseado (5,3 g). Se combinaron las dos fracciones aisladas de 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzoato de metilo (23,8 g) y se siguieron procesando. LCMS ESI (+) m/z 359 (M+H); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74-7,70 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 4,00 (s, 3H).

25 Etapa C: Preparación de 6-(acetiltio)-2-bromo-3-fluorobenzoato de metilo: Se suspendió una mezcla de 2-bromo-3-fluoro-6-yodobenzoato de metilo (17,5 g, 48,6 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 3,38 g, 5,84 mmol) en tolueno/acetona 2:1 (195 ml). Se roció la mezcla con nitrógeno durante cinco minutos, seguido de la adición de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (2,67 g, 2,92 mmol) y etanotioato de potasio (6,93 g, 60,8 mmol). Se calentó la mezcla hasta 70 °C durante 3 horas. Después del enfriamiento, se filtró la mezcla a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró al vacío, obteniéndose un aceite naranja, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano, dando 6-(acetiltio)-2-bromo-3-fluorobenzoato de metilo (14,6 g, 98 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,44-7,41 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

30 Etapa D: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-(metiltio)benzoato de metilo: Se desgasificó una solución agitada de 6-(acetiltio)-2-bromo-3-fluorobenzoato de metilo (22,2 g, 72,3 mmol) en MeOH (360 ml) rociando con nitrógeno. Se añadió carbonato de cesio sólido (30,6 g, 94 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió yodometano (22,5 ml, 361 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno, y luego se filtró a través de un lecho corto de celite. Se concentró el filtrado al vacío y se volvió a disolver en *t*-butiléter de metilo y agua. Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El metil-2-bromo-3-fluoro-6-(metiltio)benzoato en bruto (20,7 g, cuant.) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38-7,35 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

35 Etapa E: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo: Se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-3-fluoro-6-(metiltio)benzoato de metilo (20,7 g, 74 mmol) disuelto en MeOH (370 ml) a una solución de Oxone® (137 g, 222 mmol) en agua (370 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Se filtró la mezcla de reacción y los sólidos se lavaron con metanol. Se concentró el filtrado a presión reducida para eliminar los disolventes volátiles. Se extrajo la mezcla acuosa residual tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano. Después de concentrar al vacío, se obtuvo 2-bromo-3-fluoro-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo en forma de un sólido amarillo pálido (15,5 g). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04-8,01 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,17 (s, 3H).

5 Etapa F: Preparación de 2-bromo-3-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo: Se trató 2-bromo-3-fluoro-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo (200 mg, 0,64 mmol) con 3-fluoro-5-metoxi-fenol (137 mg, 0,96 mmol) y dimetilformamida (2,5 ml). Se trató la solución en una sola porción con bicarbonato de sodio (108 mg, 1,29 mmol) y se calentó la mezcla a 90 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con Et₂O y agua, y luego se separó. Se lavó la fase acuosa con Et₂O y se lavaron los extractos orgánicos combinados cinco veces con K₂CO₃ al 10 %, NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, y se secaron sobre Na₂SO₄. Despues de concentrar al vacío, se obtuvo 2-bromo-3-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo en forma de una película de color naranja (cuant.).

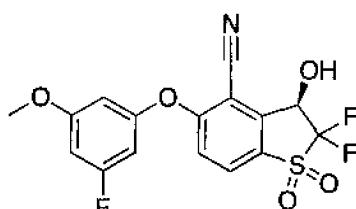
10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,92 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,54-6,51 (dt, 1H), 6,41-6,37 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,17 (s, 3H).

15 Etapa G: Preparación de 1,1-dióxido de 4-bromo-5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)benzo[b]tiofen-3(2H)-ona: Se lavó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 92 mg, 2,3 mmol) con tres porciones de hexanos, luego se suspendió en tetrahidrofuran (11 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se trató la suspensión gota a gota con una solución de 2-bromo-3-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-6-metilsulfonil-benzoato de metilo (331 mg, 0,76 mmol) disuelta en tetrahidrofuran (12 ml). Se agitó la suspensión a 0 °C durante 5 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción lentamente en KHSO₄ frío al 10 % y se agitó vigorosamente. El pH de la fase acuosa resultante resultó ser de ~2. Se concentró la suspensión al vacío para eliminar el tetrahidrofuran, luego se diluyó la mezcla con acetato de etilo. Se separaron las capas y se lavó la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica combinada con agua, NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, y se secó sobre Na₂SO₄. Despues de concentrar al vacío, se aisló 1,1-dióxido de 4-bromo-5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)benzo[b]tiofen-3(2H)-ona en forma de un sólido amarillo (199 mg, 65 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,49-6,45 (dt, 1H), 6,33-6,28 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,89 (s, 2H).

25 Etapa H: Preparación de 1,1-dióxido de 4-bromo-2,2-difluoro-5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)benzo[b]tiofen-3(2H)-ona: Se trató una suspensión de 4-bromo-5-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (100 mg, 0,25 mmol) disuelta en acetonitrilo (1,3 ml) con carbonato de sodio (79 mg, 0,75 mmol) y Selectfluor® (265 mg, 0,75 mmol), luego se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se enfrió hasta 0 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío a temperatura ambiente, luego se diluyó el residuo con acetato de etilo y agua. Se separaron las capas y se lavó la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, obteniéndose un sólido amarillo claro, céreo. Se cromatógrafió este material en SiO₂ que se unía con un gradiente de acetato de etilo/hexano. Se aisló 1,1-dióxido de 4-bromo-2,2-difluoro-5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)benzo[b]tiofen-3(2H)-ona en forma de un sólido amarillo pálido (84 mg, 77 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,60-6,55 (m, 1H), 6,48-6,43 (m, 2H), 3,81 (s, 3H).

40 Etapa I: Preparación de 1,1-dióxido de (R)-4-bromo-2,2-difluoro-5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 80**): Se disolvió 1,1-dióxido de 4-bromo-2,2-difluoro-5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)benzo[b]tiofen-3(2H)-ona (77 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (previamente rociado con gas nitrógeno, 0,8 ml), luego se trató la solución con trietilamina (49 µl, 0,35 mmol) y ácido fórmico (20 µl, 0,53 mmol). Se enfrió esta solución hasta 0 °C y se trató con una solución previamente enfriada (0 °C) de N-[(1R,2R)-1,2-difenil-2-(2-(4-metilbenciloxi)etilamino)-etil)-4-metilbencenosulfonamida (cloro) rutenio (II) (1,15 mg, 0,002 mmol) disuelto en diclorometano (0,8 ml). La suspensión resultante se colocó en el refrigerador y se dejó reposar a 4 °C durante 100 horas. Se concentró la mezcla de reacción hasta un volumen pequeño y se cromatógrafió en SiO₂, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/cloroformo. Se recogió el compuesto deseado y se concentró al vacío. Se volvió a disolver el aceite en cloruro de metileno y hexano, luego se concentró al vacío, obteniéndose un sólido blanco (34 mg, 43 %). Se obtuvo 1,1-dióxido de (R)-4-bromo-2,2-difluoro-5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno con > 79 % de e.e. según el análisis del éster de Mosher. LCMS ESI (-) m/z 437, 439 (M-H). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,56-6,51 (m, 1H), 6,42-6,37 (m, 2H), 5,42-5,35 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,99-2,95 (m, 1H).

Ejemplo 81



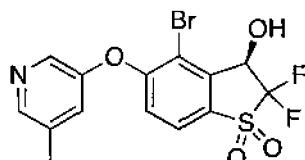
55 1,1-Dióxido de (R)-2,2-difluoro-5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo (**Compuesto 81**)

Se trató una solución de 1,1-dióxido de (R)-4-bromo-2,2-difluoro-5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-3-hidroxi-2,3-

5 dihidrobenzo[*b*]tiofeno (20 mg, 0,05 mmol)] disuelto en 1-metil-2-pirrolidinona (0,32 ml) con cianuro de cobre (I) (5,3 mg, 0,06 mmol). Se burbujeó gas argón a través de la solución durante varios minutos. Luego se calentó la solución hasta 160 °C durante 90 minutos en el reactor de microondas. Despues del enfriamiento, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Tras la separación, se lavó la fase acuosa con acetato de etilo. Luego se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, obteniéndose un residuo oscuro. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre SiO₂, eluyendo con un gradiente gradual de acetato de etilo/CHCl₃. Se obtuvo 1,1-diÓxido de (*R*)-2,2-difluoro-5-(3-fluoro-5-metoxifenoxy)-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno-4-carbonitrilo en forma de un sólido blanco (7,2 mg, 37 %, >79 % de e.e. según el análisis del éster de Mosher). LCMS ESI (-) m/z 384 (M-H); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,64-6,60 (m, 1H), 6,50-6,45 (m, 2H), 6,57-6,51 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80-3,74 (m, 1H).

10

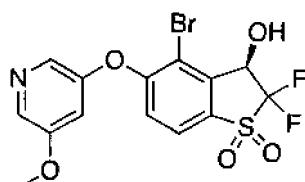
Ejemplo 82



15 1,1-DiÓxido de (*R*)-4-bromo-2,2-difluoro-3-hidroxi-5-((5-metilpiridin-3-il)oxi)-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno (**Compuesto 82**)

20 Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 1**, utilizando 5-metilpiridin-3-ol en la Etapa F. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,38-8,36 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,41-5,37 (m, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 2,40 (s, 3H).

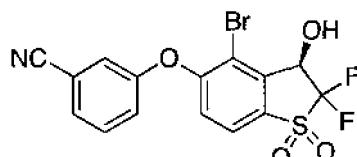
Ejemplo 83



25 1,1-DiÓxido de (*R*)-4-bromo-2,2-difluoro-3-hidroxi-5-((5-metoxipiridin-3-il)oxi)-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno (**Compuesto 83**)

30 Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 1**, utilizando 5-metoxipiridin-3-ol en la Etapa F. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,26-8,23 (m, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 5,42-5,35 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,88 (s, 3H).

Ejemplo 84

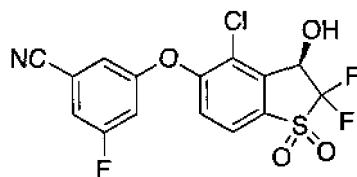


(*R*)-3-((4-Bromo-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-5-il)oxi)benzonitrilo (**Compuesto 84**).

40 Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 1**, utilizando 3-hidroxibenzonitrilo en la Etapa F. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (d, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,42-5,37 (m, 1H), 3,11 (d, 1H).

Ejemplo 85

45



(R)-3-((4-chloro-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (Compuesto 85)

- 5 Etapa A: Preparación de ácido 2-cloro-3-fluoro-6-yodobenzoico: Se combinó ácido 2-cloro-3-fluoro-benzoico (25,3 g, 144 mmol) con acetato de paladio (II) (1,62 g, 7,24 mmol), yodo (36,7 g, 144 mmol) y diacetoxi-yodobenceno (46,6 g, 144 mmol), y se suspendieron los sólidos en dimetilformamida (700 ml). La suspensión resultante se roció con argón, luego se calentó hasta 120 °C bajo nitrógeno durante 16 horas. Se enfrió la reacción y se vertió en agua (2,5 l). Se añadió *t*-butiléter de metilo (800 ml) y se separaron las capas. Se volvió a extraer la capa acuosa con *t*-butiléter de metilo recién preparado (400 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con Na₂S₂O₃ 1 M, agua, NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se disolvió en aceite en bruto en acetato de etilo (20 ml) y se diluyó con hexano (180 ml), y se agitó la solución durante una noche. Se retiró el sólido no deseado mediante filtración y se lavó con hexanos. Se obtuvo ácido 2-cloro-3-fluoro-6-yodobenzoico en bruto, después de la concentración del filtrado, en forma de un aceite amarillo (40 g, 94 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74-7,70 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H).
- 10 Etapa B: Preparación de 2-cloro-3-fluoro-6-yodobenzoato de metilo: Se disolvió ácido 2-cloro-3-fluoro-6-yodobenzoico (40,0 g, 133 mmol) en DMF (300 ml), luego se trató con carbonato de potasio de malla fina (55 g, 400 mmol) y yodometano (24,9 ml, 400 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas, luego se concentró al vacío para retirar el yodometano. Se vertió la mezcla en agua fría (600 ml) y se extrajo dos veces con *t*-butiléter de metilo (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, NaCl saturado, y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se disolvió el aceite resultante en hexanos, luego se concentró sobre SiO₂ (100 g). Por separado, se equilibró previamente un lecho corto de gel de sílice con hexano, luego se dispuso el sólido en bruto en la parte superior de esta columna de filtro. Se eluyó la columna con un gradiente gradual de hexano/Et₂O. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío. El aceite resultante se trató con hexano y se concentró, produciendo 2-cloro-3-fluoro-6-yodobenzoato de metilo en forma de un sólido blanco (31 g, 74 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,70-7,67 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 4,00 (s, 3H).
- 15 Etapa C: Preparación de 6-(acetiltio)-2-cloro-3-fluorobenzoato de metilo: Se suspendieron 2-cloro-3-fluoro-6-yodobenzoato de metilo (15,3 g, 48,7 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 3,38 g, 5,84 mmol) en tolueno/acetona 2:1 (170 ml). La mezcla se roció con argón, luego se trató con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (Pd₂dba₃, 2,67 g, 2,9 mmol) y etanotiolato de potasio (6,93 g, 60,8 mmol). Se selló la mezcla en un tubo, se agitó vigorosamente y se calentó hasta 70 °C durante 3 horas. Después del enfriamiento, se filtró la mezcla a través de una un lecho corto de celite sobre celulosa, luego se concentró al vacío, obteniéndose un aceite naranja oscuro. Se volvió a disolver esta aceite en cloruro de metileno y se concentró en Na₂SO₄ (200 g). Se cargó en seco el polvo de sulfato de sodio con producto en bruto adherido en una columna grande de SiO₂ previamente equilibrada con hexano. Se eluyó la columna a un ligero vacío con un gradiente gradual de acetato de etilo/hexano. Se obtuvo 6-(acetiltio)-2-cloro-3-fluorobenzoato de metilo en forma de un aceite de naranja después de la concentración al vacío (11,9 g, 93 %).
- 20 Etapa D: Preparación de 2-cloro-3-fluoro-6-(metiltio)benzoato de metilo: Se disolvió una solución de 6-(acetiltio)-2-cloro-3-fluorobenzoato de metilo (11,9 g, 45,5 mmol) en MeOH (225 ml), se desgasificó burbujeando argón durante 5 minutos, luego se trató la solución con carbonato de cesio (19,3 g, 59,1 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. se trató la mezcla de reacción con yodometano (14,2 ml, 227 mmol) y se agitó bajo argón durante 60 horas. Se concentró la mezcla al vacío y se volvió a disolver en una mezcla de Et₂O y agua. Se separaron las capas y se lavó la fase acuosa con Et₂O. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, obteniéndose un aceite oscuro (9,08 g, 85 %).
- 25 Etapa E: Preparación de 2-cloro-3-fluoro-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo. Se añadió una solución de 2-cloro-3-fluoro-6-(metiltio)benzoato de metilo (9,08 g, 32,5 mmol) disuelto en MeOH (160 ml) gota a gota a una suspensión de Oxone® (60,1 g, 97,6 mmol) disuelto en agua (160 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 22 horas. Se retiraron los sólidos suspendidos por filtración y se lavaron con agua. Se volvieron a suspender los sólidos filtrados en acetato de etilo, luego se volvieron a filtrar. Se suspendieron los sólidos una vez más en acetato de etilo, se agitaron durante 10 minutos y luego se filtraron. Se concentraron los filtrados combinados, obteniéndose un sólido amarillo. Se trituró este sólido con MeOH (aprox. 75 ml), se filtró y se lavó con MeOH y luego se secó al aire. Se obtuvo 2-cloro-3-fluoro-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo en forma de un sólido blanco (5,04 g, 49 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00-7,97 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,18 (s, 3H).
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

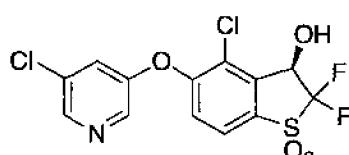
5 Etapa F: Preparación de 2-cloro-3-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo: Se trató 2-cloro-3-fluoro-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo (200 mg, 0,75 mmol) con 3-fluoro-5-hidroxi-benzonitrilo (205 mg, 1,5 mmol) y DMF (2,5 ml). Se trató la solución en una sola porción con bicarbonato de sodio (126 mg, 1,5 mmol) y se calentó la mezcla hasta 90 °C durante 16 horas. Se enfrió la reacción, se diluyó con Et₂O y agua, y luego se separó. Se lavó la capa acuosa con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, tres veces con K₂CO₃ al 10 %, NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando un sólido naranja claro (262 g, 91 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (d, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,10-7,09 (m, 1H), 7,03-7,00 (dt, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).

10 10 Etapa G: Preparación de 3-((4-cloro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se enjuagó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 81 mg, 2,0 mmol) tres veces con hexano, luego se volvió a suspender en tetrahidrofurano (3,5 ml). Se enfrió la suspensión hasta 0 °C y se trató gota a gota con una solución de 2-cloro-3-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo (260 mg, 0,68 mmol) en tetrahidrofurano (3,7 ml). Despues de la adición, se retiró la mezcla del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se inactivó la reacción con KHSO₄ al 10 % a aproximadamente pH 2 y se concentró al vacío para eliminar los disolventes volátiles. Se añadió acetato de etilo, se volvieron a disolver los sólidos y se ajustó el pH de la solución acuosa a aproximadamente 3-4 con KHSO₄ al 10 %. Tras la separación, la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo, luego se lavaron los extractos orgánicos combinados dos veces con agua, NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, obteniéndose un sólido amarillo pálido (183 mg, 77 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,05-7,04 (m, 1H), 6,99-6,96 (dt, 1H), 4,21 (s, 2H).

25 25 Etapa H: Preparación de 3-((4-cloro-2,2-difluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se trató una solución de 3-((4-cloro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (70 mg, 0,20 mmol) en acetonitrilo (1,15 ml) con Selectfluor® (211 mg, 0,60 mmol) y carbonato de sodio (63,3 mg, 0,60 mmol) y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con agua y acetato de etilo, y luego se separó. Se lavó la capa acuosa con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando una película de color amarillo claro. Se cromatógrafió el producto en bruto en SiO₂ eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano. Se obtuvo 3-((4-cloro-2,2-difluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido amarillo (111 mg, cuant.). Se observó 3-((4-cloro-2,2-difluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo en forma de una mezcla aproximadamente 4:1 de cetona e hidrato in CDCl₃ y, a continuación, se describen ambos conjuntos de señales. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (d, 1H), 7,83 (d, 0,25 H), 7,62 (d, 1H), 7,32-7,28 (m, 1,2H), 7,14-7,11 (m, 1,2H), 7,07-7,00 (m, 1,3H).

30 30 Etapa 1: Preparación de (R)-3-((4-cloro-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se disolvió 3-((4-cloro-2,2-difluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (107 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (recién rociado con nitrógeno, 1,25 ml) y se trató la solución con trietilamina (77 µl, 0,55 mmol) y ácido fórmico (31 µl, 0,83 mmol). Se enfrió esta solución hasta 0 °C y se trató con una solución previamente enfriada (0 °C) de (R,R)-Ts-DENE-B™ (1,8 mg, 2,8 µmol) disuelto en diclorometano (1,25 ml). La suspensión resultante se colocó en el refrigerador y se dejó reposar a 4 °C durante 30 horas. La reacción se concentró con una corriente de nitrógeno gaseoso, luego se cromatógrafió sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/cloroformo. Se obtuvo (R)-3-((4-cloro-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo en forma de un aceite amarillo claro, que solidificó lentamente (116 mg, cuant., >88 % de e.e. Según el análisis de éster de Mosher). LCMS ESI (-) m/z 388, 390 (M-H); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,03-7,00 (dt, 1H), 5,44 (d, 1H), 3,39-3,25 (m, 1H).

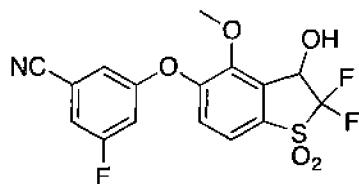
35 35 Ejemplo 86



50 50 1,1-Dióxido de (R)-4-cloro-5-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (Compuesto 86)

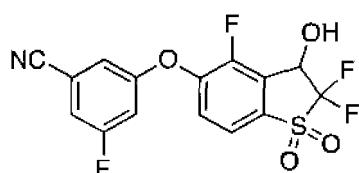
55 55 Preparado de forma análoga a la descrita en el Ejemplo 85 utilizando 5-cloropiridin-3-ol en la Etapa F. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,47-5,42 (m, 1H), 3,45 (d, 1H).

60 60 Ejemplo 87



3-((2,2-Difluoro-3-hidroxi-4-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 87**)

- 5 Etapa A: Preparación de 3-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo: Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 1**, Etapas A-F, utilizando ácido 2,3-difluorobenzoico en la Etapa A. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (dd, 1H), 7,31-7,27 (dd, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,12-7,11 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,27 (s, 3H).
- 10 Etapa B: Preparación de 3-fluoro-5-((4-metoxi-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)benzonitrilo: Se lavó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 79 mg, 2,0 mmol) tres veces con hexano, luego se volvió a suspender en tetrahidrofurano (3,4 ml). Se enfrió la suspensión hasta 0 °C y se trató gota a gota con una solución de 3-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2-fluoro-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo (242 mg, 0,66 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (3,4 ml). Después de la adición, se retiró la mezcla del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Se inactivó la reacción con metanol, luego se añadió KHSO₄ al 10 % para ajustar el pH a aproximadamente 2, y se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo, luego se ajustó el pH de la fase acuosa a aproximadamente 3-4 con NaHCO₃ saturado. Se separaron las capas y se lavó la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando un aceite amarillo. Se cromatógrafió el producto en bruto sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano dando dos productos. El material en bruto se siguió procesando como una mezcla (151 mg).
- 15 Etapa C: Preparación de 3-((2,2-difluoro-4-metoxi-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se trató una solución de 3-fluoro-5-((4-metoxi-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)benzonitrilo (151 mg, 0,45 mmol) en acetonitrilo (2,6 ml) con Selectfluor® (479 mg, 1,35 mmol) y carbonato de sodio (143 mg, 1,35 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió más Selectfluor® (160 mg, 0,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo, y luego se separó. Se lavó la capa acuosa con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, dando un aceite amarillo. Se cromatógrafió el producto en bruto en SiO₂ eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano. La muestra no fue suficientemente purificada mediante este método. Se volvió a cromatógrafar la mezcla en SiO₂ eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno/cloroformo y luego con acetato de etilo/cloroformo. Se obtuvo 3-((2,2-difluoro-4-metoxi-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido blanco (75 mg, 43 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,07-7,06 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 4,07 (s, 3H).
- 20 Etapa D: Preparación de 3-((2,2-difluoro-3-hidroxi-4-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Se disolvió 3-((2,2-difluoro-4-metoxi-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (28,6 mg, 0,07 mmol) en una mezcla de MeOH (0,28 ml) y acetato de etilo (0,28 ml), se enfrió hasta 0 °C y se trató con borohidruro de sodio (5,5 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente con el baño durante la noche. La reacción se enfrió a 0 °C y se trató con KHSO₄ 1 N y se agitó durante 20 minutos. Se neutralizó la reacción con NaHCO₃ saturado, se diluyó con acetato de etilo y se separó. Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo y se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se cromatógrafió el producto en bruto sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano. Se obtuvo 3-((2,2-difluoro-3-hidroxi-4-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo en forma de un sólido blanco (11 mg, 38 %). LCMS ESI (-) m/z 430 (M+HCOOH-H); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,62 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 5,47-5,43 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,10-3,08 (m, 1H).
- 25 50 **Ejemplo 88**



3-Fluoro-5-((2,2,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 88**)

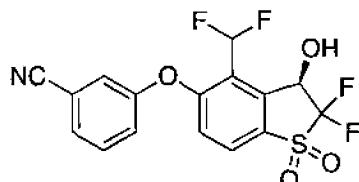
Etapa A: Preparación de 3-(3-ciano-5-fluorofenoxy)-2-fluoro-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo: Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 1**, Etapas A-F, utilizando ácido 2,3-difluorobenzoico en la Etapa A. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,90 (dd, 1H), 7,31-7,27 (dd, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,12-7,11 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,27 (s, 3H).

5 Etapa B: Preparación de 3-fluoro-5-((4-fluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)benzonitrilo: Se lavó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 79 mg, 2,0 mmol) tres veces con hexano, luego se volvió a suspender en tetrahidrofurano (3,4 ml). Se enfrió la suspensión hasta 0 °C y se trató gota a gota con una solución de 3-(3-ciano-5-fluorofenoxy)-2-fluoro-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo (242 mg, 0,66 mmol) en tetrahidrofurano (3,4 ml). Después 10 de la adición, se retiró la mezcla del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Se inactivó la reacción con metanol, luego se añadió KHSO_4 al 10 % para ajustar el pH a aproximadamente 2, y se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo, luego se ajustó el pH de la fase acuosa a aproximadamente 3-4 con NaHCO_3 saturado. Se separaron las capas y se lavó la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, 15 dando un aceite amarillo. Se cromatógrafió el producto en bruto sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano dando dos productos, que se siguieron procesando como una mezcla (151 mg).

Etapa C: Preparación de 3-fluoro-5-((2,2,4-trifluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)benzonitrilo: Se trató una solución de (3-fluoro-5-((4-fluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)benzonitrilo (151 mg, 0,45 mmol) en acetonitrilo (2,6 ml) con Selectfluor® (479 mg, 1,35 mmol) y carbonato de sodio (143 mg, 1,35 mmol) y se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió más Selectfluor® (160 mg, 0,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo, y luego se separó. Se lavó la capa acuosa con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaHCO_3 saturado, NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, dando un aceite amarillo. Se cromatógrafió el producto en bruto en SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano. Se volvió a cromatógrafar la mezcla en SiO_2 eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno/cloroformo y luego con acetato de etilo/cloroformo. Se aisló 3-fluoro-5-((2,2,4-trifluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)benzonitrilo en forma de una película amarilla (16 mg, 10 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,92 (d, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H).

30 Etapa D: Preparación de 3-fluoro-5-((2,2,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)benzonitrilo: Se disolvió 3-fluoro-5-((2,2,4-trifluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)benzonitrilo (16 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (recién rociado con gas de nitrógeno, 0,2 ml) y se trató la solución con trietilamina (12 μl , 0,09 mmol) y ácido fórmico (4,9 μl , 0,13 mmol). Se enfrió esta solución hasta 0 °C y se trató con una solución previamente enfriada (0 °C) de (*R,R*)-Ts-DENE-B™ (0,3 mg, 0,4 μmol) disuelto en diclorometano (0,2 ml). La suspensión resultante se colocó en el refrigerador y se dejó reposar a 4 °C durante 102 horas. Se concentró la mezcla al vacío y se cromatógrafió sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/cloruro de metileno. Se obtuvo 3-fluoro-5-((2,2,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)benzonitrilo en forma de una película incolora (5 mg, 31 %). LCMS ESI (-) m/z 418 (M+HCOOH-H); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (d, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 5,51 (d, 1H).

Ejemplo 89



(*R*)-3-((4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)benzonitrilo (**Compuesto 89**)

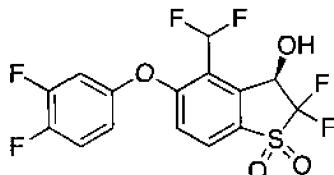
50 Etapa A: Preparación de 3-((4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)benzonitrilo: Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 3**, Etapas A-G, utilizando 3-hidroxibenzonitrilo en la Etapa E. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H).

55 Etapa B: Preparación de (*R*)-3-((4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)benzonitrilo: Se añadió 3-((4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)benzonitrilo (11,7 mg, 0,03 mmol) en forma de un sólido a una solución previamente enfriada (0 °C) de trietilamina (8,5 μl , 0,06 mmol), ácido fórmico (3,4 μl , 0,09 mmol) y (*R,R*)-Ts-DENE-B™ (0,2 mg, 0,3 μmol) en diclorometano (recién rociado con gas de nitrógeno, 0,2 ml). La suspensión resultante se colocó en el refrigerador y se dejó reposar a 4 °C durante 48 horas. Se retiró el disolvente en una corriente de gas de nitrógeno y se

cromatografió el producto en bruto sobre SiO_2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano. Se aisló (*R*)-3-((4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-5-il)oxi)benzonitrilo en forma de un semisólido blanco (7 mg, 59 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,92 (d, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,28 (t, J = 53 Hz, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,69-5,65 (m, 1H), 3,33-3,32 (m, 1H).

5

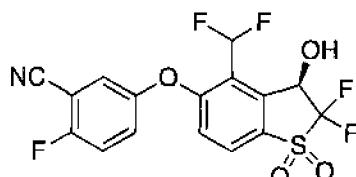
Ejemplo 90



10 1,1-Dióxido de (*R*)-4-(difluorometil)-5-(3,4-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno
(Compuesto 90)

15 Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 89**, utilizando 3,4-difluorofenol del Ejemplo 3, Etapa E. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ 7,80 (d, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 5,50 (d, 1H).

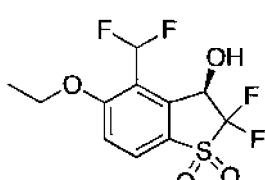
Ejemplo 91



20 20 (R)-5-((4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofen-5-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo
(Compuesto 91)

25 Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 89**, utilizando 2-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo del **Ejemplo 3**, Etapa E. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ 7,83 (d, 1H), 7,33-7,23 (m, 3H), 7,18 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,51-5,48 (m, 1H).

Ejemplo 92



30

1,1-Dióxido de (R)-4-(difluorometil)-5-ethoxy-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno (**Compuesto 92**)

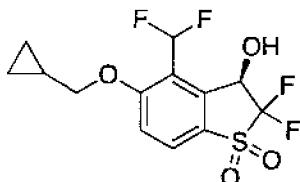
35 Etapa A: Preparación de 2-(difluorometil)-3-ethoxy-6-(metilsulfonil)benzonitrilo: Se disolvió 2-(difluorometil)-3-fluoro-6-(metilsulfonil)benzonitrilo (**Ejemplo 3**, Etapa D) (200 mg, 0,80 mmol) en tetrahidrofurano (1,6 ml) y EtOH absoluto (1,6 ml), luego se trató la mezcla con NaOH 3 N (0,27 ml, 0,80 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se neutralizó con ácido cítrico al 10 % (0,29 ml) y se eliminaron los disolventes volátiles en una corriente de nitrógeno gaseoso. Se volvió a disolver el residuo en acetato de etilo y agua, y luego se separó. Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 saturado, NaCl saturado, y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. Se aisló 2-(difluorometil)-3-ethoxy-6-(metilsulfonil)benzonitrilo en forma de un sólido blanquecino (181 mg, 82 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,27 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,25 (c, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,52 (t, 3H).

40 Etapa B: Preparación de 1,1-dióxido de 4-(difluorometil)-5-ethoxy-2,2-difluorobenzo[*b*]tiofen-3(2H)-ona: Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 3**, Etapas F y G, utilizando 2-(difluorometil)-3-ethoxy-6-(metilsulfonil)benzonitrilo en la Etapa F. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,15 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 4,30 (c, 2H), 1,55 (t, 3H).

45 Etapa C: Preparación de 1,1-dióxido de (R)-4-(difluorometil)-5-ethoxy-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[*b*]tiofeno:

Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 89**, Etapa B, utilizando 1,1-diÓido de 4-(difluorometil)-5-etoxy-2,2-difluorobenzo[b]tiofen-3(2H)-ona (96 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 5,63-5,58 (m, 1H), 4,23 (c, 2H), 2,94-2,89 (m, 1H), 1,51 (t, 3H).

5 **Ejemplo 93**



10 1,1-DiÓido de **(Compuesto 93)** (R)-5-(cyclopropylmethoxy)-4-(difluoromethyl)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihydrobenzo[b]thiopheno

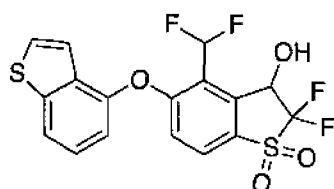
15 Etapa A: Preparación de 3-(cyclopropylmethoxy)-2-(difluoromethyl)-6-(methylsulfonyl)benzonitrilo: Se añadió 2-(difluoromethyl)-3-fluoro-6-methylsulfonyl-benzenonitrilo (Ejemplo 3, Etapa D) (200 mg, 0,80 mmol) a una solución de tetrahidrofuran (1,6 ml) y ciclopropanometanol (174 mg, 2,4 mmol). Se trató la mezcla con NaOH 3 N (0,27 ml, 0,80 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se neutralizó la reacción con KHSO_4 al 10 % (0,29 ml) y se eliminó el disolvente con una corriente de gas de nitrógeno. Se volvió a disolver el residuo en acetato de etilo y agua, y luego se separó. Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo y se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaHCO_3 saturado, NaCl saturado, y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. Se obtuvo 3-(cyclopropylmethoxy)-2-(difluoromethyl)-6-(methylsulfonyl)benzonitrilo en forma de un sólido blanquecino (187 mg, 77 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,35-1,24 (m, 1H), 0,75-0,70 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H).

20 Etapa B: Preparación de 1,1-diÓido de 5-(cyclopropylmethoxy)-4-(difluoromethyl)-2,2-difluorobenzo[b]tiofen-3(2H)-ona: Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 3**, Etapas F y G, utilizando 3-(cyclopropylmethoxy)-2-(difluoromethyl)-6-(methylsulfonyl)benzonitrilo en la Etapa F. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,13 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 4,10 (d, 2H), 1,38-1,23 (m, 1H), 0,76-0,69 (m, 2H), 0,47-0,41 (m, 2H).

25 Etapa C: Preparación de 1,1-diÓido de (R)-5-(cyclopropylmethoxy)-4-(difluoromethyl)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihydrobenzo[b]thiopheno: Preparado de forma análoga a la descrita en el **Ejemplo 89**, Etapa B, utilizando 1,1-diÓido de 5-(cyclopropylmethoxy)-4-(difluoromethyl)-2,2-difluorobenzo[b]thiopheno-3(2H)-ona (11 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,92 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 5,63-5,59 (m, 1H), 4,01-3,98 (m, 2H), 2,95-2,92 (m, 1H), 1,37-1,27 (m, 1H), 0,74-0,70 (m, 2H), 0,42-0,38 (m, 2H).

30 **Ejemplo 94**

35 1,1-DiÓido de **(Compuesto 94)** 5-(benzo[b]thiophen-4-iloxy)-4-(difluoromethyl)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihydrobenzo[b]thiopheno



40 Etapa A: Preparación de 3-(benzo[b]thiophen-4-iloxy)-2-(difluoromethyl)-6-(methylsulfonyl)benzonitrilo: Se añadió bicarbonato de sodio (34 mg, 0,4 mmol) a un vial que contenía 2-(difluoromethyl)-3-fluoro-6-(methylsulfonyl)benzonitrilo (50 mg, 0,2 mmol) y benzotiofen-4-ol (36 mg, 0,24 mmol) en DMF (1 ml). Se cerró herméticamente el vial y se calentó a 60 °C. Tras 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. Se cromatógrafió el residuo sobre una columna Biotage de 10 g de SNAP con un gradiente del 10 % al 80 % de EtOAc/hexano, proporcionando 3-(benzo[b]thiophen-4-iloxy)-2-(difluoromethyl)-6-(methylsulfonyl)benzonitrilo (55 mg, 0,14 mmol, 72 % de rendimiento).

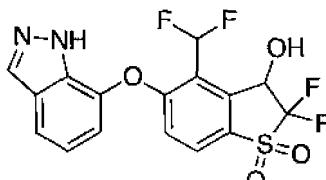
45 Etapa B: Preparación de 1,1-diÓido de 5-(benzo[b]thiophen-4-iloxy)-4-(difluoromethyl)benzo[b]thiopheno-3(2H)-ona: Se añadió hidruro de sodio (60 %, 16,8 mg, 0,42 mmol) a una solución de 3-(benzotiofen-4-iloxy)-2-(difluoromethyl)-6-(methylsulfonyl)benzonitrilo (53 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofuran (5 ml). Se observó una evolución gaseosa, junto con un cambio de color de incoloro a naranja. Tras 30 minutos, se evaporó la mezcla de reacción, se elevó el residuo en metanol (5 ml), y se trató con ácido clorhídrico (1,0 M, 5 ml, 5 mmol). Se concentró la mezcla de reacción y se dividió la suspensión acuosa entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se

filtró y se evaporó. Se cromatógrafió el residuo sobre una columna Biotage de 10 g de SNAP con un gradiente del 10 % al 80 % EtOAc:hexano, proporcionando 1,1-diÓido de 5-(benzo[b]tiofen-4-iloxy)-4-(difluorometil)benzo[b]tiofen-3(2H)-ona (12 mg, 0,03 mmol, 23 % de rendimiento).

5 Etapa C: Preparación de 1,1-diÓido de 5-(benzo[b]tiofen-4-iloxy)-4-(difluorometil)-2,2-difluorobenzo[b]tiofen-3(2H)-ona: Se añadió ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1-propil-piperazin-1,4-dio (24,5 mg, 0,07 mmol) a una mezcla de 1,1-diÓido de 5-(benzo[b]tiofen-4-iloxy)-4-(difluorometil)benzo[b]tiofen-3(2H)-ona (12 mg, 0,03 mmol) y carbonato de sodio (7 mg, 0,07 mmol) en acetonitrilo (3 ml). Esto se agitó a temperatura ambiente. Tras 1,5 horas, se evaporó la mezcla de reacción y se dividió el residuo entre EtOAc y agua. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se cromatógrafió el residuo sobre una columna Biotage de 10 g de SNAP con un gradiente del 10 % al 80 % de EtOAc/hexano, proporcionando 1,1-diÓido de 5-(benzo[b]tiofen-4-iloxy)-4-(difluorometil)-2,2-difluorobenzo[b]tiofen-3(2H)-ona (10 mg, 0,024 mmol, 75 % de rendimiento).

10 Etapa D: Preparación de 1,1-diÓido de 5-(benzo[b]tiofen-4-iloxy)-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno: Se añadió borohidruro de sodio (1 mg, 0,03 mmol) a una solución de 1,1-diÓido de 5-(benzo[b]tiofen-4-iloxy)-4-(difluorometil)-2,2-difluorobenzo[b]tiofen-3(2H)-ona (10 mg, 0,02 mmol) en metanol (2 ml). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente. Despues de 1 hora, se evaporó la mezcla de reacción y se dividió el residuo entre EtOAc y agua. Se lavó el EtOAc con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, proporcionando el **Compuesto 94** (8,4 mg, 0,02 mmol, 85 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,73-5,67 (m, 1H), 3,20-3,13 (s a, 1H).

Ejemplo 95



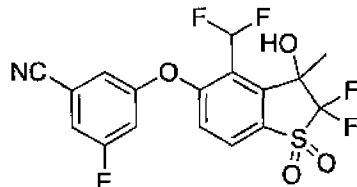
25

1,1-DiÓido de 5-((1H-indazol-7-il)oxi)-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 95**)

30 El 1,1-diÓido de 5-((1H-Indazol-7-il)oxi)-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 94**, sustituyendo el benzotiofen-4-ol por 1H-indazol-7-ol en la Etapa A. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,17 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 5,69 (d, 1H).

Ejemplo 96

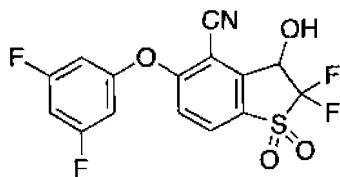
35



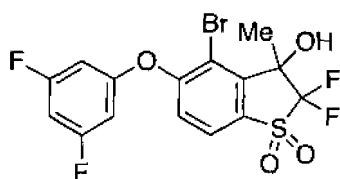
40 3-((4-(Difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 96**)

45 Se disolvió 3-((4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo en tolueno (0,26 ml) y se trató con una solución de dimetil-cinc (1 M en heptano, 0,14 ml, 0,14 mmol) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 60 horas. Se enfrió la reacción heterogénea resultante hasta la temperatura ambiente, se inactivó con NH₄Cl saturado y se diluyó con acetato de etilo. Se separaron las capas y se lavó la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se cromatógrafió la mezcla de producto en bruto en SiO₂ eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano. El producto deseado se recuperó en forma de una película incolora que se volvió a disolver en cloruro de metileno, se trató con hexanos y se concentró formando un sólido blanquecino (19 mg, 75 %). LCMS ESI (-) m/z 418 (M-H); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95-7,90 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,22-7,18 (d, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 3,73 (s a, 1H), 1,91-1,88 (m, 3H).

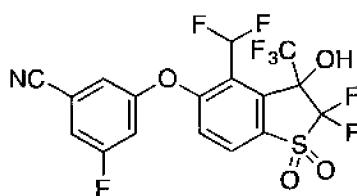
Ejemplo 97

1,1-DiÓxido de 5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo (**Compuesto 97**)

5 El **Compuesto 97** se preparó de manera similar al **Ejemplo 10**. El 3-cloro-5-fluorofenol se sustituyó por 3,5-difluorofenol antes en la síntesis. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 0-15 %/CHCl₃, proporcionando **Compuesto 97** en forma de un sólido beige (1,5 mg, 14 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 372; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,76-6,69 (m, 2H), 5,55 (dd, 1H).

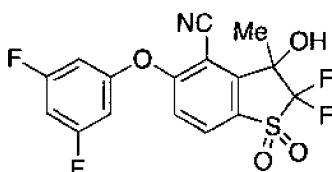
10 **Ejemplo 98**15 1,1-DiÓxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 98**)

Se preparó 1,1-diÓxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluorobenzo[b]tiofen-3(2H)-ona de manera similar al **Ejemplo 8**, Etapa A. El 3-cloro-5-fluorofenol se sustituyó por 3,5-difluorofenol antes en la síntesis. Se trató una solución de 1,1-diÓxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluorobenzo[b]tiofen-3(2H)-ona (77,0 mg, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano (3,6 ml) a -50 °C con cloruro de metilmagnesio (3,0 M en tetrahidrofurano, 80 µl, 0,24 mmol). Tras 30 minutos, se añadió más cloruro de metilmagnesio (3,0 M en tetrahidrofurano, 80 µl, 0,24 mmol) durante 5 minutos. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta -30 °C, y luego se inactivó mediante la adición de 5 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se vertió la mezcla de reacción en 10 ml de agua y se extrajo con 3 x 10 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc del 5 % al 20 %/hexano, proporcionando el **Compuesto 98** en forma de una película fina (24,3 mg, 30 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 439, 441; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,75-6,69 (m, 1H), 6,62-6,54 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 1H), 1,95 (d, 3H).

30 **Ejemplo 99**35 3-((4-(Difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 99**)

Se trató una solución de trimetil(trifluorometil)silano (2,0 M en tetrahidrofurano, 150 µl, 0,30 mmol) y 3-[4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il]oxi-5-fluoro-benzonitrilo (30,0 mg, 0,074 mmol) en tetrahidrofurano (350 µl) con fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano, 7,4 µl, 0,0074 mmol) y se agitó a 120 °C mediante irradiación de microondas durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en 10 ml de HCl 1 M y se extrajo con 3 x 15 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-40 %/hexano, proporcionando el **Compuesto 99** en forma de un sólido blanco (6,8 mg, 19 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 472; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 7,08 (dt, 1H), 5,40-5,10 (m, 1H).

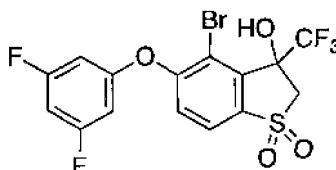
Ejemplo 100



1,1-Dióxido de 5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo
(Compuesto 100)

- 5 Se trató una solución de 1,1-dióxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (21,7 mg, 0,049 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (0,5 ml) con cianuro de cobre (I) (5,7 mg, 0,064 mmol), y se calentó a 165 °C mediante irradiación de microondas durante 45 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 10 ml de Et₂O. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-30 %/hexano, proporcionando el **Compuesto 100** en forma de una película fina (11,3 mg, 59 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 386; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,75-6,68 (m, 2H), 3,54 (s, 1H), 1,97 (d, 3H).
- 10 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-30 %/hexano, proporcionando el **Compuesto 100** en forma de una película fina (11,3 mg, 59 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 386; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,75-6,68 (m, 2H), 3,54 (s, 1H), 1,97 (d, 3H).

15 **Ejemplo 101**



20 1,1-Dióxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (Compuesto 101)

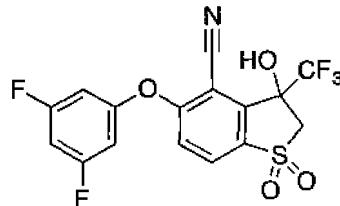
- 20 Etapa A: Preparación de 2-bromo-3-fluoro-6-(metiltio)benzaldehído: Se secó el material de vidrio a llama antes de la reacción. Se trató una solución de 2-bromo-3-fluoro-6-metilsulfanil-benzonitrilo (480 mg, 1,95 mmol) en diclorometano (19,5 ml) a 0 °C con hidruro de diisobutilaluminio (~1,0 M en heptano, 3,9 ml, 3,9 mmol) mediante la adición lenta gota a gota durante 15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C hasta que se completó a juzgar por la LCMS (~1 h) y luego se inactivó mediante la adición de 8,5 ml de HCl acuoso al 10 %. Se agitó vigorosamente la mezcla resultante durante 1 h, se trató con 8,5 ml de solución acuosa de tartrato de potasio al 20 % y se agitó vigorosamente durante una hora más. Se trató la mezcla con NaOH acuoso al 10 % y se extrajo con 3 x 20 ml de CH₂Cl₂. Se enjuagaron los extractos orgánicos combinados con 20 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo (un sólido amarillo) se usó sin purificación adicional.
- 25 Etapa B: Preparación de 1-(2-bromo-3-fluoro-6-(metiltio)fenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol: Se trató una solución de 2-bromo-3-fluoro-6-metilsulfanil-benzaldehído (470 mg, 1,89 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (0,38 ml, 0,38 mmol) en THF (1,9 ml) a 0 °C con solución de trimetil(trifluorometil)silano (~2,0 M en THF, 1,89 ml, 3,77 mmol) y se agitó a 0 °C durante 4 h. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de 5 ml de HCl 1 M y se agitó durante 30 minutos. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de EtOAc. Se enjuagaron los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-20 %/hexano (346 mg, 57 %).

- 30 Etapa C: Preparación de 1-(2-bromo-3-fluoro-6-(metilsulfonil)fenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol: Se trató una solución de 1-(2-bromo-3-fluoro-6-metilsulfanil-fenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (346 mg, 1,08 mmol) en diclorometano (10,8 ml) a 0 °C con ácido 3-cloroperbenzoico (668 mg, 2,71 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se dividió la mezcla de reacción con 10 ml de agua y se trató con tiosulfato de sodio pentahidratado (269 mg, 1,08 mmol). Se dejó agitar la mezcla resultante durante 30 minutos, se vertió en 20 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con 3 x 20 ml de EtOAc. Se enjuagaron los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 0-80 %/CH₂Cl₂ (349 mg, 92 %).
- 40 Etapa D: Preparación de 1-(2-bromo-3-(3,5-difluorofenoxy)-6-(metilsulfonil)fenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol: Se calentó una solución de bicarbonato de sodio (77 mg, 0,91 mmol), 1-(2-bromo-3-fluoro-6-metilsulfonil-fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (320 mg, 0,91 mmol), y 3,5-difluorofenol (119 mg, 0,91 mmol) en DMF (3,65 ml) hasta 80 °C durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de Et₂O. Se enjuagaron los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-35 %/hexano.

Etapa E: Preparación de 1-(2-bromo-3-(3,5-difluorofenoxi)-6-(metsulfonil)fenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona: Se trató una solución de 1-[2-bromo-3-(3,5-difluorofenoxi)-6-metsulfonil-fenil]-2,2,2-trifluoro-etanol (96 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (2,1 ml) a 25 °C con acetato de (1,1-diacetoxi-3-oxo-1*λ*⁵-2-benciodoxol-1-ilo) (141 mg, 0,33 mmol) y se agitó a 25 °C durante una noche. Se dividió la mezcla de reacción con 2 ml de agua y se trató con dioxido-oxotioxo-*λ*⁶-sulfano disódico pentahidratado (165,3 mg, 0,67 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en 20 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con 3 x 20 ml de EtOAc. Se enjuagaron los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-30 %/hexano (34,1 mg, 36 % de rendimiento).

Etapa F: Preparación de 1,1-dióxido de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno: Se trató una solución de 1-[2-bromo-3-(3,5-difluorofenoxi)-6-metsulfonil-fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (34 mg, 0,074 mmol) en THF (0,74 ml) a 25 °C con hidruro de sodio (2,7 mg, 0,11 mmol) y se agitó a 25 °C hasta que se completó a juzgar por la LCMS. Se vertió la mezcla de reacción en 10 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con 3 x 20 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 20-60 %/hexano, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco (21,8 mg, 64 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 457, 459; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,72 (tt, 1H), 6,62-6,55 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,83 (d, 1H).

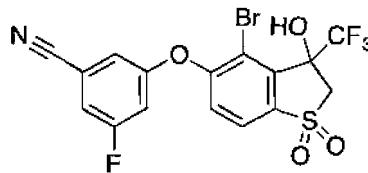
Ejemplo 102



1,1-Diido de 5-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno-4-carbonitrilo (**Compuesto 102**)

Se trató una solución de 4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxi)-1,1-dioxo-3-(trifluorometil)-2H-benzotiofen-3-ol (18 mg, 0,039 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (0,5 ml) con cianuro de cobre (I) (4,5 mg, 0,050 mmol) y se agitó a 165 °C mediante irradiación de microondas durante 45 minutos. Se añadió una parte adicional de cianuro de cobre (I) (4,5 mg, 0,050 mmol) a la mezcla de reacción y se sometió a calentamiento a 175 °C mediante irradiación de microondas durante 45 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 10 ml de Et₂O. Se enjuagaron los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 20-70 %/hexano, proporcionando un sólido blanco (9,8 mg, 62 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 404; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,83 (tt, 1H), 6,76-6,69 (m, 2H), 4,26 (s a, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,81 (d, 1H).

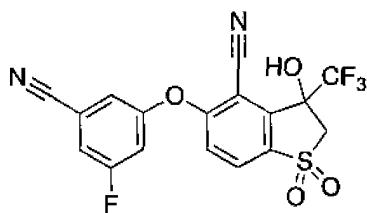
Ejemplo 103



3-((4-Bromo-3-hidroxi-1,1-dioxido-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 103**)

Preparado de manera similar al **Ejemplo 101**, Etapas A-F, sustituyendo el 3,5-difluorofenol con 3-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-50 %/hexano. El **Compuesto 103** se aisló en forma de una película fina transparente (15,2 mg, 69 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 464, 466; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,00 (dt, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,85 (d, 1H).

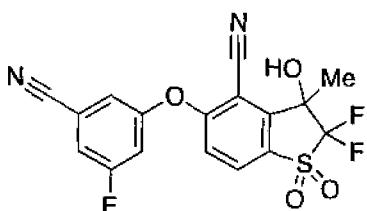
Ejemplo 104



1,1-Dióxido de 5-(3-ciano-5-fluorofenoxy)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo
(Compuesto 104)

5 Preparado de manera similar al **Ejemplo 102**. La purificación se realizó mediante chromatografía sobre sílice usando EtOAc al 20-60 %/hexano. El **Compuesto 104** se aisló en forma de una película fina transparente (2,3 mg, 19 %).
10 LCMS ESI (-) (M-H) m/z 411; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (d, 1H), 7,38 -7,34 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,20-7,16 (dt, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,82 (d, 1H).

10 **Ejemplo 105**

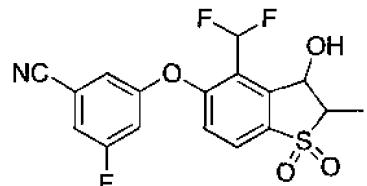


15 1,1-Dióxido de 5-(3-ciano-5-fluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo
(Compuesto 105)

20 Etapa A: Preparación de 1,1-dióxido de 4-bromo-5-(3-bromo-5-fluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno: Se mezcló cloruro de metilmagnesio (~3,0 M en THF, 1,89 ml, 5,66 mmol) con solución de complejo de cloruro de lantano (III) y bis(cloruro de litio) (0,6 M en THF, 11,1 ml, 6,66 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se enfrió la solución resultante hasta -30 °C y luego se trató con 4-bromo-5-(3-bromo-5-fluorofenoxy)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (1,62 g, 3,33 mmol) en 10 ml de THF mediante la adición lenta gota a gota durante 20 minutos. Una vez completada la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción a -20 °C durante 30 minutos. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de 10 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 30 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante chromatografía sobre sílice usando EtOAc al 15-20 %/hexano (769 mg, 46 %).

25 Etapa B: Preparación de 1,1-dióxido de 5-(3-ciano-5-fluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo: Se trató una solución de 4-bromo-5-(3-bromo-5-fluorofenoxy)-2,2-difluoro-3-metil-1,1-dioxobenzotiofen-3-ol (32 mg, 0,064 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (1,3 ml) con cianuro de cobre (I) (28,5 mg, 0,32 mmol), y se agitó a 180 °C mediante irradiación de microondas durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en 40 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de Et₂O. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante chromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-30 %/hexano, proporcionando **Compuesto 105** en forma de un sólido blanco (13 mg, 52 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 393; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (d, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,17 (dt, 1H), 7,13 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 1,99 (d, 3H).

40 **Ejemplos 106 y 107**

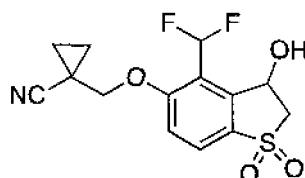


45 Isómero 1 de 3-((4-(difluorometil)-3-hidroxi-2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo
(Compuesto 106) e isómero 2 de 3-((4-(difluorometil)-3-hidroxi-2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (Compuesto 107)

Etapa A: Preparación de 3-((4-(difluorometil)-2-metil-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo: Preparado como se describe en el **Ejemplo 3**, Etapa C a Etapa F, sustituyendo el metanotiolato de sodio con etanotiolato de sodio en la Etapa C. LCMS ESI (-) m/z 380 (M-H).

- 5 Etapa B: Preparación del isómero 1 de 3-((4-(difluorometil)-3-hidroxi-2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 106**) y del isómero 2 de 3-((4-(difluorometil)-3-hidroxi-2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 107**): Se trató una suspensión de 3-((4-(difluorometil)-2-metil-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (147 mg, 0,390 mmol) en metanol (4 ml) con borohidruro de sodio (15 mg, 0,39 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 minutos, se inactivó la reacción mediante la adición lenta de agua. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc al 10-40 %/hexano, dando el **Compuesto 106** (36 mg, 24) y **Compuesto 107** (19 mg, 13 %).
- 10 15 Datos para el isómero 1 de 3-((4-(difluorometil)-3-hidroxi-2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 106**): Tiempo de retención = 1,52 minutos; LCMS ESI (+) (M+NH₄⁺) m/z 401; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (d, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 1H), 5,34 (s a, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,13 (s a, 1H), 1,55 (d, 3H).
- 20 25 Datos para el isómero 2 de 3-((4-(difluorometil)-3-hidroxi-2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (**Compuesto 107**): Tiempo de retención = 1,46 minutos; LCMS ESI (+) (M+NH₄⁺) m/z 401; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,99 (d, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,52 (t, 1H), 3,76-3,68 (m, 1H), 1,35 (d, 3H).

Ejemplo 108



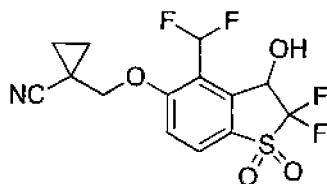
- 30 30 1-[(4-(difluorometil)-3-hidroxi-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-5-il)oximethyl]ciclopropano-carbonitrilo (**Compuesto 108**)

Etapa A: Preparación de 3-[(1-cianociclopropil)metoxi]-2-(difluorometil)-6-metilsulfonil-benzonitrilo: Se añadió 2-(difluorometil)-3-fluoro-6-metilsulfonil-benzonitrilo (250 mg, 1,00 mmol) a una solución de THF (8 ml) y 1-(hidroximetil)ciclopropanocarbonitrilo (195 mg, 2,01 mmol). Se trató la mezcla con NaOH 3 N (1,00 ml, 3,00 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se dividió la reacción entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc al 20-100 %/hexano, dando 3-[(1-cianociclopropil)metoxi]-2-(difluorometil)-6-metilsulfonil-benzonitrilo (248 mg, 76 %). LCMS ESI (+) m/z 344 (M+NH₄⁺).

Etapa B: Preparación de 1-[(4-(difluorometil)-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il)oximethyl]ciclopropanocarbonitrilo: Preparado como se describe en el **Ejemplo 3** Etapa F, sustituyendo el 3-(3-ciano-5-fluorofenoxy)-2-(difluorometil)-6-(metilsulfonil)benzonitrilo con 3-[(1-cianociclopropil)metoxi]-2-(difluorometil)-6-metilsulfonil-benzonitrilo. LCMS ESI (-) m/z 326 (M-H).

Etapa C: 1-[(4-(difluorometil)-3-hidroxi-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-5-il)oximethyl]ciclopropano-carbonitrilo (**Compuesto 108**): Preparado como se describe en el **Ejemplo 15** sustituyendo el 5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxy)-4-(difluorometil)-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona con 1-[(4-(difluorometil)-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il)oximethyl]ciclopropanocarbonitrilo. LCMS ESI (+) m/z 347 (M+NH₄⁺); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,87-5,79 (m, 1H), 4,17-4,04 (m, 2H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 1H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,22-1,14 (m, 2H).

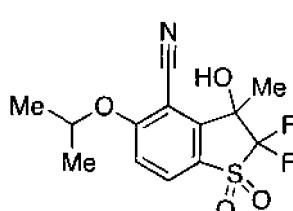
Ejemplo 109



1-(((4-(Difluorometil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)ciclopropano-1-carbonitrilo (**Compuesto 109**)

5 **Preparado como se describe en el Ejemplo 22**, sustituyendo la 4-(difluorometil)-5-(3,5-difluorofenoxi)-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona con 1-[[4-(difluorometil)-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il]oximetil]ciclopropanocarbonitrilo. LC-MS ESI (-) m/z 410 (M+ HCO₂⁻); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 4,15-4,03 (m, 2H), 3,15 (s, 1H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,19-1,12 (m, 2H).

10 **Ejemplo 110**



15 1,1-Dióxido de 2,2-difluoro-3-hidroxi-5-isopropoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo (**Compuesto 110**)

Etapa A: Preparación de 2-bromo-3-hidroxi-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo: Se trató una solución de 2-bromo-3-fluoro-6-metilsulfonil-benzoato de metilo (2,0 g, 6,43 mmol) en DMF (12,9 ml) con acetato de potasio (1,39 g, 14,1 mmol) y se agitó a 100 °C durante 6 h. Se vertió la mezcla de reacción en 200 ml de agua que contenía 20 ml de HCl 1 M y se extrajo con 5 x 50 ml de EtOAc al 20 % en Et₂O. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 40 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante chromatografía sobre sílice usando EtOAc al 40-90 %/hexano, proporcionando un sólido blanco (1,18 g, 59 %).

25 Etapa B: Preparación de 2-bromo-3-((4-metoxibencit)oxi)-6-(metilsulfonil)benzoato de metilo: Se trató una solución de 2-bromo-3-hidroxi-6-metilsulfonil-benzoato de metilo (1,08 g, 3,49 mmol) y carbonato de potasio (507 mg, 3,67 mmol) en DMF (10,6 ml) con cloruro de 4-metoxibencilo (0,5 ml, 3,67 mmol) y se calentó hasta 70 °C durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción en 100 ml de agua y se extrajo con 3 x 30 ml de Et₂O. Se enjuagaron los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se utilizó sin purificación adicional.

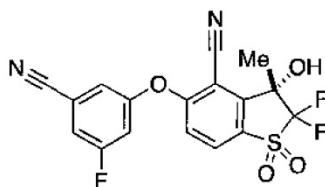
30 Etapa C: Preparación de 1,1-dióxido de 4-bromo-5-((4-metoxibencil)oxi)benzo[b]tiofen-3(2H)-ona: Se trató una solución de 2-bromo-3-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-metilsulfonil-benzoato de metilo (1,55 g, 3,6 mmol) en THF (36,1 ml) a 25 °C con hidruro de sodio (289 mg, 7,2 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de 30 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se retiraron las sustancias volátiles orgánicas mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 30 ml de EtOAc. Se enjuagaron los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se utilizó sin purificación adicional.

40 Etapa D: Preparación de 1,1-dióxido de 4-bromo-2,2-difluoro-5-((4-metoxibencil)oxi)benzo[b]tiofen-3(2H)-ona: Se trató una solución de 4-bromo-5-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (1,38 g, 3,47 mmol) en acetonitrilo (35 ml) a 25 °C secuencialmente con carbonato de sodio (810 mg, 7,6 mmol) y Selectfluor® (2,7 g, 7,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1,5 h. Se retiraron las sustancias volátiles a presión reducida, y se vertió el residuo en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 30 ml de EtOAc. Se enjuagaron los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación se realizó mediante chromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-30 %/hexano.

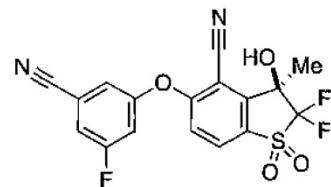
50 Etapa E: Preparación de 1,1-dióxido de 4-bromo-2,2-difluoro-3-hidroxi-5-((4-metoxibencil)oxi)-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno: Se mezcló cloruro de metilmagnesio (~3,0 M en THF, 1,15 ml, 3,45 mmol) con solución de complejo de cloruro de lantano (III) y bis(cloruro de litio) (0,6 M en THF, 6,76 ml, 4,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se enfrió la solución resultante hasta -30 °C y luego se trató con 4-bromo-2,2-difluoro-5-[(4-metoxi-fenil)metoxi]-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona (878 mg, 2,0 mmol) en 10 ml de THF mediante la adición lenta gota a gota durante 20 minutos. Una vez completada la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta -20 °C durante 30 minutos. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de 10 ml de solución acuosa saturada de

NH₄Cl. Se vertió la mezcla resultante en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 30 ml de EtOAc. Se enjuagaron los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se usó sin mayor purificación.

- 5 Etapa F: Preparación de 1,1-diÓxido de 2,2-difluoro-3,5-dihidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo: Se trató una solución de cianuro de cobre (I) (10 mg, 0,11 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (0,5 ml) con 4-bromo-2,2-difluoro-5-[(4-metoxifenil)metoxi]-3-metil-3-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ol (42 mg, 0,093 mmol) y se agitó a 180 °C mediante irradiación de microondas durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó directamente sobre gel de sílice en fase inversa con CH₃CN al 10-50 %/agua como eluyente, dando el producto deseado (18,1 mg, 70 %).
- 10 Etapa G: Preparación de 1,1-diÓxido de 2,2-difluoro-3-hidroxi-5-isopropoxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo: Se trató una solución de 2,2-difluoro-3,5-dihidroxi-3-metil-1,1-dioxo-benzotiofen-4-carbonitrilo (18,1 mg, 0,066 mmol), trifenilfosfina (69,0 mg, 0,26 mmol) y 2-propanol (30,4 µl, 0,39 mmol) en THF (0,7 ml) con diisopropilazodicarboxilato (51,6 µl, 0,26 mmol), y se agitó a 25 °C durante 4 h. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 5-45 %/hexano. Una segunda purificación sobre gel de sílice en fase inversa con CH₃CN al 20-80 %/agua como eluyente, proporcionó **Compuesto 110** en forma de un sólido blanco (9,9 mg, 47 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 316; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,92 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,18 (s, 1H), 1,92 (d, 3H), 1,48 (t, 6H).
- 15 20 **Ejemplos 111 y 112**



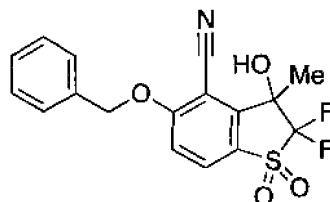
Compuesto 111



Compuesto 112

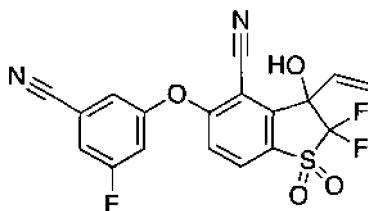
- 25 106101 1,1-DiÓxido de (S)-5-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo (Compuesto 111) y 1,1-DiÓxido de (R)-5-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo (**Compuesto 112**): Se separó el producto preparado en el Ejemplo 105 con cromatografía de SFC preparativa en las siguientes condiciones: Columna ChiralPak AD-11 (2 x 25 cm), metanol al 20 % con diÓxido de carbono a 10 MPa (100 bar), caudal de 70 ml/min, volumen de inyección de 0,5 ml de una solución en metanol a 20 mg/ml, máximo de detección a 220 nm. El **Compuesto 111** se recuperó como el primer máximo (2,33 minutos, 178 mg, 45 %) y el **Compuesto 112** se recuperó como el segundo máximo (3,00 minutos, 182 mg, 46 %) de la columna. Los datos de MS y RMN fueron idénticos a los presentados para el **Ejemplo 105**.

Ejemplo 113



- 35 40 45 1,1-DiÓxido de 5-(bencíloxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo (**Compuesto 113**): Preparado de manera similar al **Ejemplo 110**, Etapa G, sustituyendo el 2-propanol con alcohol bencílico. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 5-10 %/CH₂Cl₂, proporcionando **Compuesto 113** en forma de un sólido blanco (8,3 mg, 35 %). LCMS ESI (-) (M+HCO₂-) m/z 410; RMN de ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 8,23 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,48-7,36 (m, 3H), 6,54 (d, 1H), 5,54 (s, 2H), 1,86 (d, 3H).

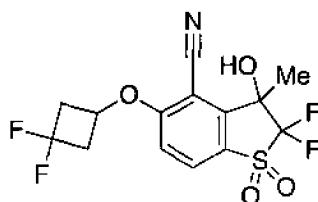
Ejemplo 114



1,1-DiÓxido de 5-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-vinil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo (**Compuesto 114**): Preparado de manera similar al **Ejemplo 105**, Etapas A-B, sustituyendo el cloruro de metilmagnesio con bromuro de vinilmagnesio. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 5-40 %/hexano. Una segunda purificación sobre gel de sílice en fase inversa usando CH₃CN al 20-80 %/agua como eluyente proporcionó el **Compuesto 114** en forma de un sólido blanco (19 mg, 71 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 405; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,12 (ddd, 1H), 5,86 (d, 1H), 5,73 (d, 1H), 3,45 (d, 1H).

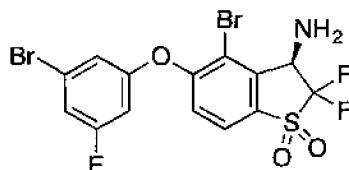
10

Ejemplo 115



1,1-DiÓxido de 5-(3,3-difluorociclobutoxi)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-metil-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo (**Compuesto 115**): Preparado de manera similar al **Ejemplo 110**, Etapa G, sustituyendo el 2-propanol con 3,3-difluorociclobutanol. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 0-5 %/CH₂Cl₂, proporcionando el **Compuesto 115** en forma de una película fina transparente (2,6 mg, 12 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 364; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,97 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 3,29-3,17 (m, 2H), 3,10 (d, 1H), 3,02-2,87 (m, 2H), 1,93 (d, 3H).

Ejemplo 116

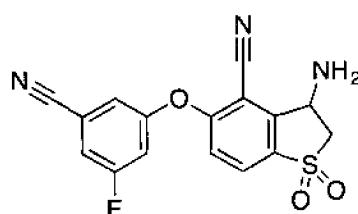


25

1,1-DiÓxido de (*R*)-3-amino-4-bromo-5-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofeno (**Compuesto 116**): Se trató una solución de (*R*)-*N*-(*R*)-4-bromo-5-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamídico (117 mg, 0,20 mmol) en metanol (2,0 ml) con cloruro de hidrógeno en dioxano (~4,0 M en dioxano, 0,5 ml, 2 mmol) y se agitó a 25 °C durante una noche. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se mantuvo el residuo sólido blanco bajo un alto vacío durante una noche y luego se ensayó sin purificación adicional (102 mg, 98 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 486, 488, 490; RMN de ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO): δ 8,15 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,18 (dt, 1H), 5,04 (d, 1H).

35

Ejemplo 117



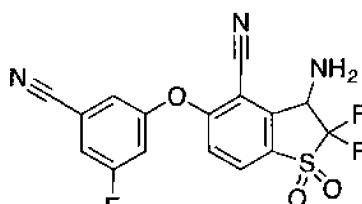
1,1-DiÓxido de 3-amino-5-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,3-dihidrobenzol[b]tiofen-4-carbonitrilo (**Compuesto 117**)

40

Se roció una mezcla de 3-((3-amino-4-bromo-1,1-dioxidobenzo[b]tiofen-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo (24,9 mg,

0,063 mmol, preparada de manera similar al Ejemplo 17, Etapa A) y cianuro de cinc (8,1 mg, 0,069 mmol) en DMF (0,7 ml) con nitrógeno durante 3 minutos. Luego se trató la mezcla de reacción secuencialmente con el producto de la adición de dicloro[1;1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]paladio (M) y diclorometano (5,1 mg, 0,0063 mmol) y cinc en polvo (4,1 mg, 0,063 mmol) bajo una corriente continua de nitrógeno. Se cerró herméticamente el recipiente y se calentó hasta 110 °C durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 10 ml de Et₂O. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 20-80 %/hexano. Una segunda purificación sobre sílice usando EtOAc al 10-35 %/CH₂Cl₂ proporcionó el **Compuesto 117** en forma de un sólido amarillo (3,0 mg, 14 %). LCMS ESI (-) (M-H) m/z 342; RMN de ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 7,99 (d, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,56 (dt, 1H), 7,42 (d, 1H), 5,03 (s a, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,48 (dd, 1H), 2,40 (s a, 2H).

Ejemplo 118



1,1-Díoxido de 3-amino-5-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo (**Compuesto 118**)

20 Etapa A: Preparación de 1,1-dióxido de 3-amino-5-(3-ciano-5-fluorofenoxi)benzo[b]tiofen-4-carbonitrilo: Se roció una mezcla de 3-(3-amino-4-bromo-1,1-dioxido-benzo[b]tiofen-5-il)oxi-5-fluorobenzonitrilo (107 mg, 0,27 mmol) y cianuro de cinc (95,1 mg, 0,81 mmol) en DMF (2,7 ml) con nitrógeno durante 3 minutos. Luego, se trató la mezcla de reacción secuencialmente con 1,1-bis(difenilfosfin)ferroceno (29,5 mg, 0,054 mmol) y tris(dibencilidenaacetona)dipaladio (0) (24,7 mg, 0,027 mmol) bajo una corriente continua de nitrógeno. Se cerró herméticamente el recipiente y se calentó hasta 110 °C durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 20 ml de Et₂O. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 20-60 %/hexano, proporcionando un sólido blanco (43 mg, 46 %).

25

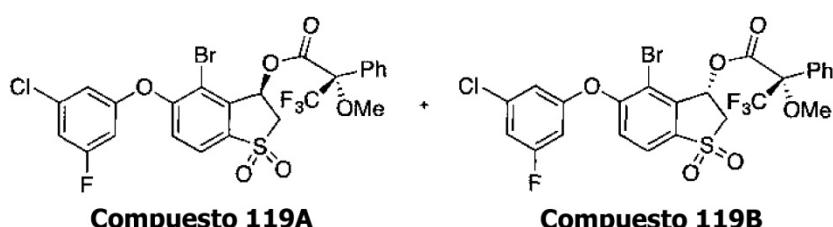
30 Etapa B: Preparación de 1,1-dióxido de 3-amino-5-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-4-carbonitrilo: Se trató una solución de Selectfluor® (45,9 mg, 0,13 mmol) y 3-amino-5-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-1,1-dioxo-benzotiofen-4-carbonitrilo (20 mg, 0,059 mmol) en acetonitrilo (5,9 ml) a 25 °C con carbonato de sodio (13,7 mg, 0,13 mmol) y se agitó a 25 °C hasta que se completó a juzgar por la LCMS. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 15 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se disolvió el residuo en 20 ml de MeOH, se enfrió hasta 0 °C y se trató con NaBH₄ (2,2 mg, 0,059 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos y se inactivó mediante la adición de 1 ml de NH₄Cl saturado. Se retiraron las sustancias volátiles mediante concentración a presión reducida. Se vertió la mezcla en 20 ml de agua y se extrajo con 3 x 10 ml de EtOAc. Se aclararon los extractos orgánicos combinados con 10 ml de salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación se realizó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 10-40 %/hexano, proporcionando el **Compuesto 118** en forma de una espuma blanca (2,6 mg, 12 %). LCMS ESI (+) (M+H) m/z 380; RMN de ¹H (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ 8,20 (d, 1H), 7,62 (ddd, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,45 (dt, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,14-5,04 (m, 1H), 2,42 (d a, 2H).

35

40

45

Ejemplo 119: Procedimiento general para determinar el exceso enantiomérico

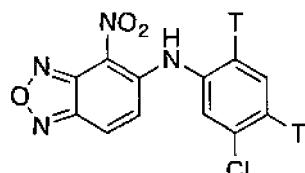


50 (R)-4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-3-il (S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato (**Compuesto 119A**) y (S)-4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-3-il (S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato (**Compuesto 119B**)

5 Análisis de éster de Mosher: Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,7 μ l, 0,01 mmol) a 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluoro-fenoxi)-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-3-ol (enriquecido enantioméricamente, 2 mg, 0,005 mmol) y cloruro de (2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoilo (1,5 mg, 0,006 mmol) en CDCl_3 (0,5 ml) en un tubo de RMN, seguida de 4-

5 (dimetilamino)piridina (0,6 mg, 0,005 mmol). Se agitó la mezcla de reacción suavemente durante 2 minutos, luego se analizó mediante RMN de ^{19}F para determinar el e.e. del alcohol correspondiente. Los máximos de diagnóstico en la RMN de ^{19}F son -71,4 ppm para el alcohol con configuración *R* y -71,5 ppm para el alcohol con configuración *S*. Se observó una proporción de 9:1 de (*R*-*S*), que se traduce en un exceso enantiomérico del 80 %.

10 **Ejemplo 120**



15 ***N*-(3-clorofenil-4,6-t₂)-4-nitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-amina (Compuesto 120)**

15 Etapa A: Síntesis de 3-clorobenzen4,6-t₂-amina: Se disolvió 3-cloro-4,6-diyodoanilina (100 mg) en metanol (3 ml) y se añadió con trietilamina (0,1 ml), y se sometió a tritiación durante una noche usando 50Ci de gas tritio, a temperatura ambiente. Se retiró el tritio lóbil mediante la disolución de la mezcla de reacción en bruto en metanol (3 ml) y llevándola a sequedad al vacío. La eliminación lóbil se realizó por duplicado. El material de tritio en bruto se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, 1000 μ) usando hexano:acetato de etilo:ácido acético (85:14:1). Se eluyó la banda del producto con acetato de etilo, dando 3-clorobencen-4,6-t₂-amina (de rendimiento = 600 mCi, la pureza radioquímica fue >98 %).

20 Etapa B: Síntesis de *N*-(3-clorofenil-4,6-t₂)-4-nitrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-amina (Compuesto 120): Se calentó 25 una mezcla agitada de 5-cloro-4-nitro-2,1,3-benzoxadiazol (20 mg, 0,1 mmol), 3-clorobencen-4,6-t₂-amina (600 mCi) y Cs_2CO_3 (65 mg, 0,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a 60 °C durante 1 hora. Después del enfriamiento, se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante IIPLC preparativa sobre una columna semipreparativa ACE-5 C18, 250 x 10 mm, 100 Å. La elución se llevó a cabo isocráticamente usando ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua/acetonitrilo (35:65), dando el **Compuesto 120** (478 mCi, 80 %).

30 **Ejemplo 121: Ensayo de proximidad por centelleo de HIF-2 α (SPA)**

35 El volumen total del ensayo fue de aproximadamente 100 μ l en la siguiente configuración: 2 μ l de compuesto en DMSO, 88 μ l de tampón con proteína y sonda y 10 μ l de perlas de SPA. El compuesto se diluyó en una placa maestra que consistía en una respuesta de dosis de 10 puntos con una dilución del compuesto de factor de dilución de 3 de 100 μ M a 5 nM. Los ensayos se realizaron en una placa de 96 pocillos en la que una columna, designada como control de señal alta, contenía DMSO sin compuesto, y otra columna, designada como control de señal baja, no contenía proteína. Antes de colocar en placa un compuesto, se preparó una solución tampón que contenía TRIS 40 25 mM, pH 7,5 (Sigma), NaCl 150 mM (Sigma), Glicerol al 15 % (Sigma), BSA al 0,15 % (Sigma), Tween-20 al 0,001 % (Sigma), **Compuesto 120** 150 nM y Dominio HIS TAG-PASB de HIF-2 α 100 nM, y se dejó equilibrar durante 30 minutos. Se dispusieron los compuestos que se iban a ensayar en una placa blanca de SPA Isoplate-96 de 96 pocillos con fondo transparente (Perkin Elmer). A cada compuesto, se añadieron 88 μ l de la solución tampón.

45 La placa se cubrió con una cubierta de plástico y luego con papel de aluminio, se colocó en un agitador y se equilibró durante 1 hora. Después del equilibrado, se añadieron a cada pocillo de la placa 10 μ l de una solución de 2 mg/ml de perlas de SPA marcadas con YSi Cu His (Perkin Elmer), se cubrieron y se equilibraron durante otras 2 horas. Luego se retiraron las placas del agitador, se colocaron en un LSC 1450 y un contador de luminiscencia MicroBeta Trilux (Perkin Elmer) para medir la extensión del desplazamiento de la sonda. Se determinó el porcentaje de inhibición, y se calcularon los valores de IC_{50} usando el sistema Dotmatics según la siguiente ecuación: % de inhibición = [(control alto - muestra) / (control alto - control bajo)] x 100.

50 La Tabla 1 muestra las IC_{50} de los compuestos en el ensayo de proximidad por centelleo (SPA).

55 Tabla 1. IC_{50} del compuesto en SPA

Número de compuesto	IC_{50} media en SPA (μ M)	DT
1	0,007	N/D
2	0,047	0,025

(continuación)

Número de compuesto	Cl ₅₀ media en SPA (μM)	DT
3	<0,005	N/D
4	4,41	N/D
5	4,86	N/D
6	2,44	1,35
7	0,061	0,07
8	1,41	N/D
9	0,002	N/D
10	0,045	0,024
11	<0,005	N/D
12	0,20	N/D
13	0,015	N/D
14	<0,005	N/D
15	0,1	N/D
16	1,88	N/D
17	7,88	6,72
18	<0,005	N/D
19	<0,005	N/D
20	1,54	N/D
21	11,8	N/D
22	<0,005	N/D
23	0,27	N/D
24	0,077	N/D
25	<0,005	N/D
26	<0,005	N/D
27	5,84	0,89
28	0,70	N/D
29	0,014	0,009
30	<0,005	N/D
31	4,14	1,9
32	0,239	0,009
33	<0,005	N/D
34	4,87	N/D
35	0,23	N/D
36	2,89	0,092
37	0,12	N/D
38	13,4	N/D
39	2,42	N/D
40	0,034	N/D
41	0,069	N/D
42	0,086	N/D
43	<0,005	N/D
44	1,64	N/D
45	18,7	N/D
46	<0,005	N/D
47	9,69	N/D
48	1,47	N/D
49	17,4	N/D
50	14,2	N/D
51	0,02	N/D
52	0,029	N/D
53	0,059	N/D
54	1,92	N/D
55	0,033	N/D
56	4,1	N/D
57	<0,005	N/D
58	6,32	N/D
59	0,06	0,066
60	21,9	N/D
61	12,9	N/D

(continuación)

Número de compuesto	Cl ₅₀ media en SPA (μM)	DT
62	19,6	N/D
63	0,059	N/D
64	10,9	N/D
65	0,565	N/D
66	0,17	N/D
67	4,66	N/D
68	0,125	0,057
69	13,4	N/D
70	12,9	N/D
71	17,6	3,5
72	17,1	4,7
73	13,7	0,03
74	10,2	N/D
75	0,12	0,024
76	0,75	0,18
77	0,31	0,17
78	0,32	N/D
79	6,86	1,0
80	0,057	N/D
81	0,067	0,005
82	2,93	N/D
83	14,3	N/D
84	0,017	0,007
85	0,011	N/D
86	0,38	0,10
87	0,94	N/D
88	0,98	N/D
89	0,034	N/D
90	0,024	N/D
91	0,072	N/D
92	15,5	N/D
93	1,89	N/D
94	0,011	N/D
95	1,76	N/D
96	0,20	N/D
97	0,046	N/D
98	0,083	N/D
99	4,4	N/D
100	0,041	N/D
101	3,0	N/D
102	4,6	N/D
103	38	N/D
104	6,3	N/D
105	<0,005	N/D
106	47	N/D
107	40	N/D
108	19	N/D
109	20	N/D
110	29	N/D
111	13,8	N/D
112	0,009	N/D
113	16,7	N/D
114	> 100	N/D
115	6,7	N/D
116	0,063	N/D
117	59	N/D
118	1,23	N/D

DT: Desviación Típica. Las DT y las medias se calcularon usando el lenguaje de programación Python versión 2.7.5 con la biblioteca Numpy 1.7.1. Cuando se ensayó un compuesto varias veces, se excluyó cualquier número inferior a

5 nM o superior a 100 μ M de la desviación típica o del cálculo de Cl_{50} . N/D: la DT no está calculada para los compuestos con Cl_{50} inferior a 5 nM o con un solo punto de datos.

Los siguientes compuestos se sintetizaron y se ensayaron usando el SPA descrito anteriormente, y resultaron tener un valor de Cl_{50} superior a 100 μ M:

Estructura	Nombre IUPAC
	1-óxido de [4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1H-1λ⁴-benzo[b]tiofeno]
	3-[[2,2-difluoro-3-hidroxi-4-(3-hidroxiprop-1-inil)-1,1-dioxo-3H-benzotiofen-5-il]oxi]-5-fluoro-benzonitrilo
	4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-1-imino-1-oxo-benzotiofen-3-ona
	4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxy)-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona
	(3R)-4-bromo-5-[(5-cloro-3-piridil)oxi]-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-3-ol
	1-óxido de 5-(3,5-difluorofenoxy)-3-hidroxi-1-imino-2,3-dihidro-1H-1λ⁴-benzo[b]tiofen-4-carbonitrilo
	3-[[3-(cianometilamino)-4-(difluorometil)-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-5-il]oxi]-5-fluoro-benzonitrilo
	ácido 3-[[5-(3-ciano-5-fluoro-fenoxy)-4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-3H-benzotiofen-3-il]amino]propanoico

(continuación)

Estructura	Nombre IUPAC
	3-[[3-(2,2-difluoroethylamino)-4-(difluoromethyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydrobenzotiofen-5-il]oxi]-5-fluoro-benzonitrilo
	(3S)-4-bromo-5-(3-chloro-5-fluoro-fenoxi)-1,1-dioxo-2,3-dihydrobenzotiofen-3-ol
	(3R)-4-bromo-5-[(5-fluoro-3-piridil)oxi]-1,1-dioxo-2,3-dihydrobenzotiofen-3-ol
	4-(difluoromethyl)-5-(3,4-difluorofenoxi)-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona
	(3R)-4-bromo-5-(3,5-difluorofenoxi)-2-fluoro-1,1-dioxo-2,3-dihydrobenzotiofen-3-ol
	4-(difluoromethyl)-5-(3,4-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-benzotiofen-3-ona

Los siguientes compuestos se sintetizaron y se ensayaron en el SPA descrito anteriormente, y resultaron tener un valor de IC_{50} de entre 25 y 100 μM :

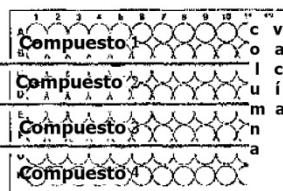
Estructura	Nombre IUPAC
	4-(difluoromethyl)-2,2-difluoro-1,1-dioxo-5-tetrahidropiran-4-oxi-3H-benzotiofen-3-amin
	3-[[4-[(E)-3,3-difluoro-1-metoxi-prop-1-enil]-2,2-difluoro-3-hidroxi-1,1-dioxo-3H-benzotiofen-5-il]oxi]-5-fluoro-benzonitrilo
	5-[[[(3R)-4-ciano-3-hidroxi-1,1-dioxo-2,3-dihydrobenzotiofen-5-il]oxi]piridin-3-carbonitrilo

(continuación)

Estructura	Nombre IUPAC
	3-(4-chloro-2,2-difluoro-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il)oxi-5-fluoro-benzonitrilo
	4-bromo-5-(3-chloro-5-fluoro-fenoxi)-1,1-dioxo-espiro[3H-benzotiofen-2,1'-ciclopropan]-3-ol
	(3R)-5-[(5-chloro-3-piridil)oxi]-3-hidroxi-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-4-carbonitrilo
	(3R)-5-[(5-fluoro-3-piridil)oxi]-3-hidroxi-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-4-carbonitrilo
	(3R)-4-bromo-5-(3-chloro-5-fluoro-fenoxi)-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-3-ol
	[(3R)-4-chloro-5-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-oxo-2,3-dihidrobenzotiofen-1-iliden]cianamida
	5-[4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il]oxi-2-fluoro-benzonitrilo
	3-[4-(difluorometil)-2,2-difluoro-1,1,3-trioxo-benzotiofen-5-il]oxibenzonitrilo
	3-fluoro-5-[(4-(fluorometil)-3-hidroxi-1,1-dioxo-2,3-dihidrobenzotiofen-5-il)oxi]benzonitrilo

Ejemplo 122: Ensayo de ELISA de VEGF

- 5 Se sembraron aproximadamente 7.500 de las células 786-O en 180 μ l de medio de crecimiento en cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo transparente el primer día (07-200-566, Fisher Scientific) en una distribución como la siguiente:



Cuatro horas más tarde, se realizaron diluciones en serie de soluciones madre x10 de los compuestos en medio de crecimiento a partir de soluciones madre x500 de DMSO, y se añadieron 20 μ l de esas soluciones madre x10 a cada pocillo, obteniéndose las concentraciones finales de la siguiente manera (μ M): 20, 6,7; 2,2; 0,74; 0,25; 0,082; 0,027; 0,009; 0,003; 0,001; 0.

- 5 Cada concentración tenía pocillos por duplicado. Aproximadamente veinte horas después, se retiró el medio de crecimiento mediante succión y cada pocillo recibió 180 μ l de medio de crecimiento. Se añadieron aproximadamente 20 μ l de soluciones madre de compuestos x10 recién preparadas a cada pocillo. Aproximadamente veinticuatro horas después, se retiró el medio de cultivo celular para la determinación de la 10 concentración de VEGF, usando un kit de ELISA adquirido en Prom R&D systems siguiendo el método sugerido por el fabricante. Se calculó la CE_{50} mediante Graph Pad Prism usando la ecuación de inhibición de dosis-respuesta (cuatro parámetros). A continuación, se sometió la placa sembrada con células a un ensayo de viabilidad celular por luminiscencia CellTiter-Glo (Promega) añadiendo aproximadamente 50 μ l de reactivo Celltiter Glo a cada pocillo y agitando la placa durante 8 minutos a 550 rpm (Thermomixer R, Eppendorf). Las señales de luminiscencia se 15 leyeron en un lector de placas (retraso de 3 segundos, tiempo de integración de 0,5 segundos/pocillo, lector de microplacas de detección múltiple Synergy 2) inmediatamente.

La Tabla 2 muestra las CE_{50} de compuestos seleccionados en el ensayo de ELISA de VEGF.

20 Tabla 2. CE_{50} de compuestos seleccionados en el ensayo de ELISA de VEGF

Número de compuesto	CE_{50} media del ELISA de VEGF (μ M)	DT
1	0,064	N/D
3	0,062	0,06
7	0,33	N/D
9	0,065	0,009
11	0,125	N/D
14	0,089	N/D
18	0,029	N/D
19	0,087	N/D
22	0,009	N/D
26	0,20	N/D
29	0,014	0,003
41	0,68	0,02
43	0,009	N/D
52	0,09	N/D
53	0,067	N/D
57	0,045	N/D
75	0,178	N/D
78	0,33	N/D
85	0,077	N/D
100	0,018	N/D
105	0,048	N/D
112	0,031	N/D

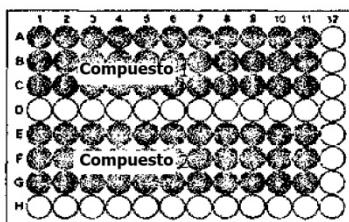
- DT: Desviación Típica. Las DT y las medias se calcularon usando el lenguaje de programación Python versión 2.7.5 con la biblioteca Numpy 1.7.1. Cuando se ensayó un compuesto varias veces, se excluyó cualquier número inferior a 5 nM o superior a 100 μ M de la desviación típica o del cálculo de CE_{50} . N/D: la DT no está calculada para los compuestos con CE_{50} inferior a 5 nM o con un solo punto de datos.

Ejemplo 123: Ensayo de luciferasa

- 30 Se obtuvieron células de un solo clon 786-O-Hif-Luc mediante la infección de células 786-O (ATCC® CRL-1932™) con un lentivirus comercial que administra un gen de luciferasa impulsado por múltiples elementos sensibles a HIF (Cignal Lenti HIF Reporter (luc): CLS-007L, Qiagen) a una multiplicidad de infección (MFI) de 25 durante aproximadamente 24 horas y luego las células se llenaron con medio recién preparado (medio de Eagle

modificado por Dulbecco (DMEM, D5796, Sigma) suplementado con FBS al 10 % (F6178, Sigma), 100 unidades de penicilina y 100 µg de estreptomicina/ml (P4333, Sigma) durante otras 24 horas. Luego se seleccionó un conjunto de células infectadas contra 2 µg/ml de puromicina (P8833, Sigma) durante 10 días, seguido de una dilución limitada para seleccionar clones individuales. Se analizaron los clones para determinar su respuesta a los inhibidores de HIF-

- 5 2α y los que mostraron el mayor rango dinámico (786-O-Hif-Luc) se expandieron y se usaron para el ensayo de luciferasa. Para el ensayo de luciferasa, se sembraron aproximadamente 7.500 de 786-O-Hif-Luc en aproximadamente 90 µl de medio de crecimiento en cada pocillo de una placa opaca blanca de 96 pocillos (08-771-26, Fisher Scientific) un día antes del tratamiento con el siguiente diseño:



10

El día del tratamiento, se realizaron diluciones en serie de soluciones madre x10 de los compuestos en medio de crecimiento a partir de soluciones madre x500 de DMSO, y se añadieron 10 µl de esas soluciones madre x10 a cada pocillo, obteniéndose las concentraciones finales de la siguiente manera (µM): 20; 6,67; 2,22; 0,74; 0,25; 0,08; 0,027; 15 0,009; 0,003; 0,001 y 0. Cada concentración se ensayó por triplicado. Después de aproximadamente 24 horas, se determinó la actividad de la luciferasa usando el Reactivo de ensayo de luciferasa ONE-Glo (E6110, Promega) siguiendo el procedimiento recomendado por el fabricante. Las CE₅₀ se calcularon usando el software Dotmatics.

20 La Tabla 3 muestra las CE₅₀ de compuestos seleccionados en el ensayo de luciferasa.

Tabla 3. CE₅₀ de compuestos seleccionados en el ensayo de luciferasa

Número de compuesto	CE ₅₀ media de la luciferasa (µM)	DT
1	0,023	N/D
2	0,226	N/D
3	0,007	0,002
6	4,85	N/D
7	0,45	0,014
9	0,05	0,009
10	4,17	1,75
11	0,13	N/D
12	3,72	N/D
13	0,45	N/D
14	0,075	N/D
15	0,73	N/D
17	6,89	N/D
18	0,017	0,02
19	0,068	N/D
22	0,013	N/D
23	0,124	N/D
24	0,72	N/D
25	0,01	N/D
26	0,11	N/D
28	1,43	0,83
29	0,004	N/D
30	1,7	1,0
31	0,54	N/D
32	0,29	N/D
33	1,78	N/D
34	0,02	N/D
35	0,15	N/D
37	0,17	N/D
39	2,79	2,6
40	0,012	N/D

(continuación)

Número de compuesto	CE ₅₀ media de la luciferasa (μM)	DT
41	0,14	0,006
42	0,126	N/D
43	0,006	N/D
44	0,79	N/D
46	0,1	N/D
48	1,88	N/D
51	1,5	0,001
52	0,069	N/D
53	0,039	N/D
54	1,54	N/D
55	0,057	N/D
57	0,037	0,005
59	0,17	N/D
63	0,19	N/D
65	0,51	N/D
66	2,16	N/D
68	0,37	N/D
70	0,40	N/D
75	0,098	0,12
76	0,49	N/D
77	0,126	0,063
78	0,095	0,077
80	0,41	N/D
81	15,0	N/D
82	1,42	N/D
84	0,033	0,003
85	0,047	0,007
86	0,425	N/D
87	1,1	N/D
88	0,88	N/D
89	0,033	N/D
90	0,079	N/D
91	0,31	N/D
93	1,16	N/D
94	0,455	N/D
95	6,89	N/D
97	0,427	N/D
98	0,296	N/D
100	0,022	N/D
105	0,048	N/D
109	6,7	N/D
110	5,4	N/D
112	0,018	N/D
116	0,8	N/D
118	4,6	N/D

DT: Desviación Típica. Las DT y las medias se calcularon usando el lenguaje de programación Python versión 2.7.5 con la biblioteca Numpy 1.7.1. Cuando se ensayó un compuesto varias veces, se excluyó cualquier número inferior a

- 5 5 nM o superior a 100 μM de la desviación típica o del cálculo de CE₅₀. N/D: la DT no está calculada para los compuestos con CE₅₀ inferior a 5 nM o con un solo punto de datos.

Ejemplo 124: Estudio de PK/PD *in vivo*

- 10 El compuesto 3 se formuló con etanol absoluto al 10 %, PEG400 al 30 %, agua al 60 % que contenía metilcelulosa al 0,5 % y Tween80® al 0,5 %. Se inyectaron aproximadamente 5×10^6 células tumorales de carcinoma de células renales 786-0 (ATCC® CRL-1932™, estirpe celular nula en VIL y HIF-1α) en PBS y Matrigel (1:1 en volumen) por vía subcutánea en los costados derechos de los ratones SCID/Biege a las 6-7 semanas de vida para el desarrollo del xenoinjerto. Cuando los xenoinjertos alcanzaron aproximadamente 450 mm³ de tamaño, se dividieron los ratones portadores de tumores aleatoriamente en dos grupos (4 ratones en cada grupo). Los animales se trataron con vehículo o **Compuesto 3** a 10 mg/kg por sonda oral tres veces en intervalos de 12 horas. Los animales fueron
- 15

sacrificados 12 horas después de la última dosis. Se recogieron tumores y plasma de cada animal. Se extrajo ARN total de los tumores. Los niveles de ARNm de HIF-2 α y sus respectivos genes diana se determinaron mediante qRT-PCR.

5 El ARNm tumoral para HIF-2 α y dos genes diana específicos de HIF-2 α (PAI-1 y CCND1) mostraron una reducción significativa en la respuesta al tratamiento con el **Compuesto 3** (Figura 1). Los niveles de ARNm para HIF-1 α y dos genes diana específicos de HIF-1 α (PGK1 y PDK1) no mostraron cambios significativos en la respuesta al tratamiento con el **Compuesto 3**. Estos datos indicaron que el **Compuesto 3** inhibió selectivamente la expresión de genes regulados por HIF-2 α en el xenoinjerto 786-O.

10 Se determinó el nivel en plasma de VEGFA humano mediante un ensayo de ELISA. La Figura 2 muestra que el tratamiento con el **Compuesto 3** condujo a un nivel indetectable de VEGFA humano (hVEGF) en el plasma de ratones portadores de tumores 786-O.

15 **Ejemplo 125: Estudio de eficacia *in vivo***

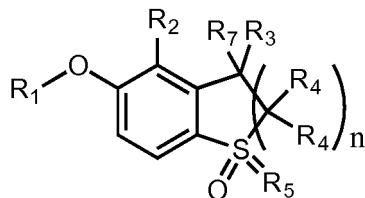
El compuesto 3 se formuló con etanol absoluto al 10 %, PEG400 al 30 %, agua al 60 % que contenía metilcelulosa al 0,5 % y Tween80® al 0,5 %. Se inocularon aproximadamente 5×10^6 células de carcinoma de células renales 786-O (ATCC® CRL-1932™) en PBS y Matrigel (1:1 en volumen) por vía subcutánea en el costado derecho de ratones SCID/Biege a las 6-7 semanas de edad para el desarrollo del tumor. Cuando los xenoinjertos alcanzaron aproximadamente 250 mm³ de tamaño, se agruparon aleatoriamente los ratones portadores de tumores en 2 grupos (8 ratones en cada grupo) y se trajeron mediante sonda oral con vehículo y **Compuesto 3** a 10 mg/kg dos veces al día durante veintiún días. Se midieron los tamaños de los tumores dos veces a la semana en dos dimensiones usando un calibrador y se expresó el volumen en mm³, usando la fórmula $V = 0,5 \times a \times b^2$, en la que a y b eran los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente. Como se muestra en la Figura 3 y en la Tabla 4, el tratamiento con **Compuesto 3** condujo a una reducción estadísticamente significativa del tamaño del tumor en el modelo de xenoinjerto 786-O de carcinoma de células renales (todos los datos se muestran como la media con el error típico de la media (ETM)).

30 Tabla 4. Estudio de xenoinjerto 786-O: Tamaños tumorales tras 21 días de dosificación

Grupos de tratamiento	Grupo de vehículo	Grupo de Compuesto 3
Dosis		10 mg/kg dos veces al día
Tamaño tumoral (mm ³) Media ± ETM	709 ± 91	57 ± 5,6

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5 I,

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

10 R_1 es alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 18 elementos opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 18 elementos opcionalmente sustituido;

15 R_2 es nitro, ciano, halo, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido o alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido;

R_3 es hidrógeno, hidroxi o amino;

15 cada R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido y cicloalquilo C_3-C_{10} opcionalmente sustituido, o dos grupos R_4 y el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo C_5-C_8 opcionalmente sustituido;

20 R_5 es O o NR_6 , en donde R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido y ciano;

R_7 es hidrógeno, deuterio o alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, o R_3 y R_7 en combinación forman oxo; y n es 1 o 2;

25 en donde los sustituyentes opcionales que están presentes en cada grupo opcionalmente sustituido se seleccionan independientemente entre: alquilo C_1-C_4 , heteroalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo de 3 a 18 elementos, arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5 a 18 elementos, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , ciano, halo, éster, fluoroalquilo C_1-C_4 , alquilamino C_1-C_4 y amino.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_1 es fenilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido.

30

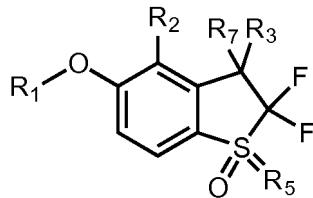
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_2 es ciano, halo o alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_2 es fluoroalquilo.

35

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos un R_4 es flúor.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de Fórmula II:



II,

40

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R_2 es ciano, halo o alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido.

45

8. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R_2 es fluoroalquilo.

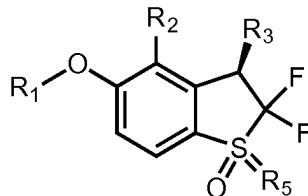
9. El compuesto de la reivindicación 6, en el que:

R_5 es O, N-CN o NH;

R₇ es hidrógeno o deuterio; y
R₃ es hidroxi.

10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de Fórmula III:

5

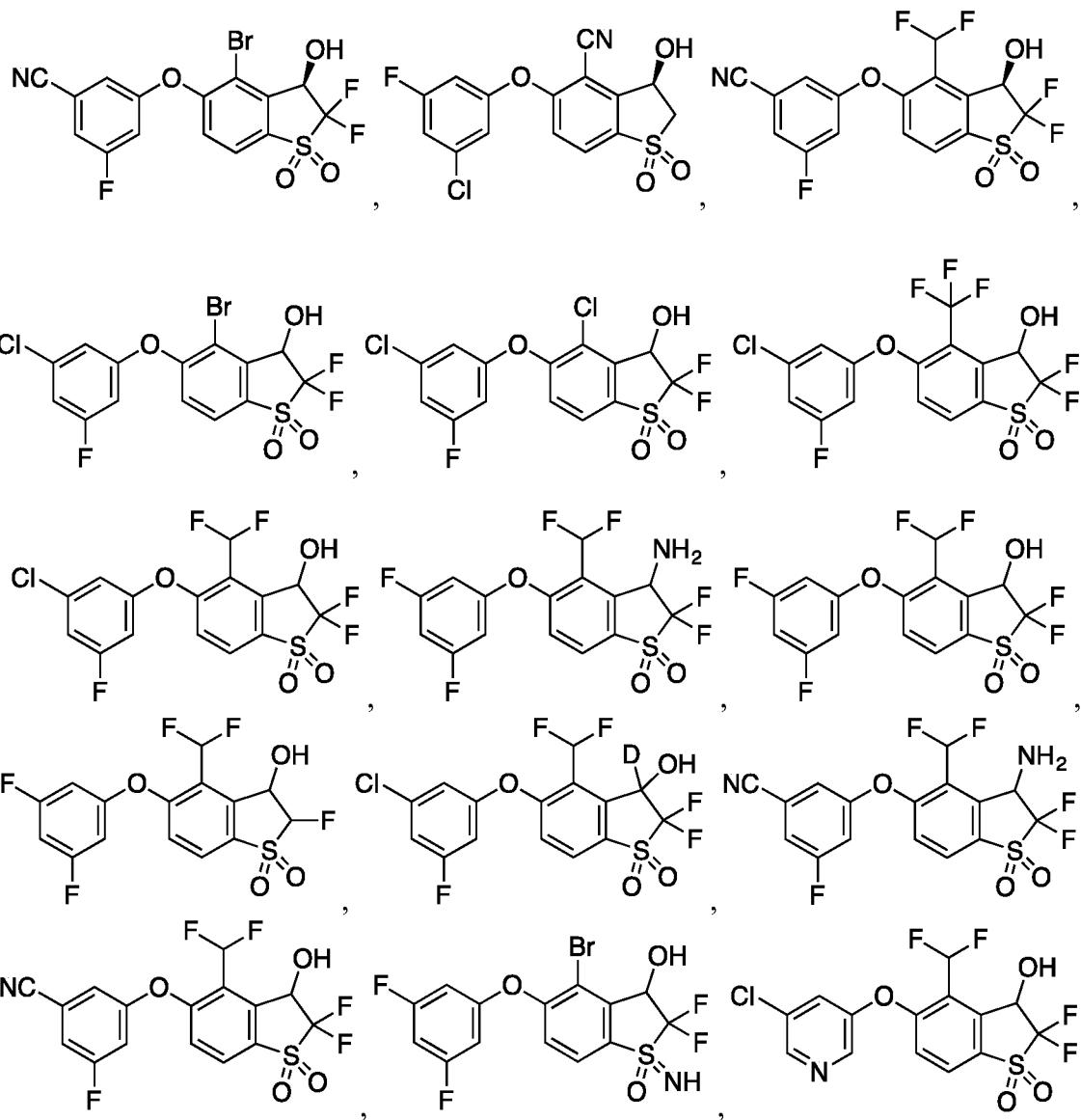


III,

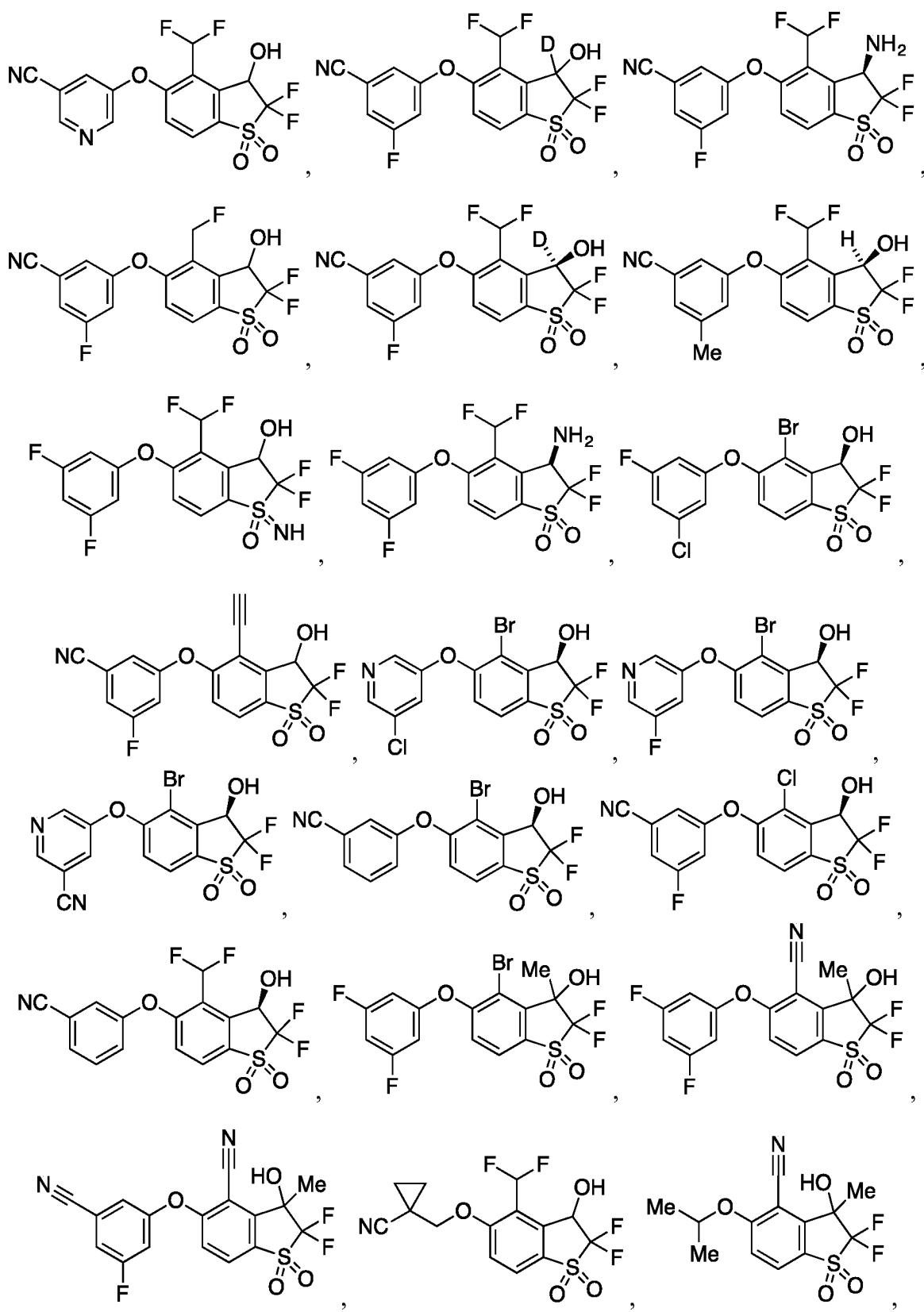
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

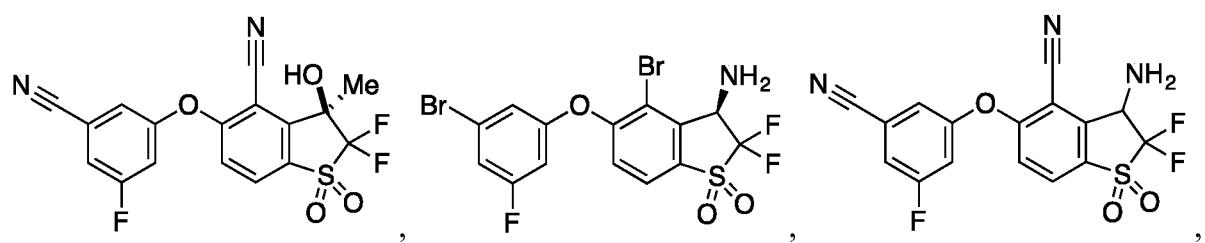
10 11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R₃ es hidroxi o NH₂ y R₅ es O, y en el que dicho compuesto tiene un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 80 %.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

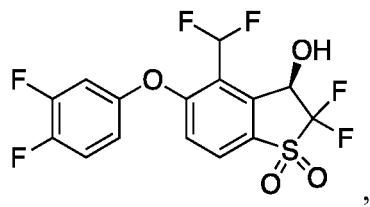


15





y



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como un medicamento para el tratamiento del cáncer.
- 15 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso en un método para tratar el carcinoma de células renales en un sujeto, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica.

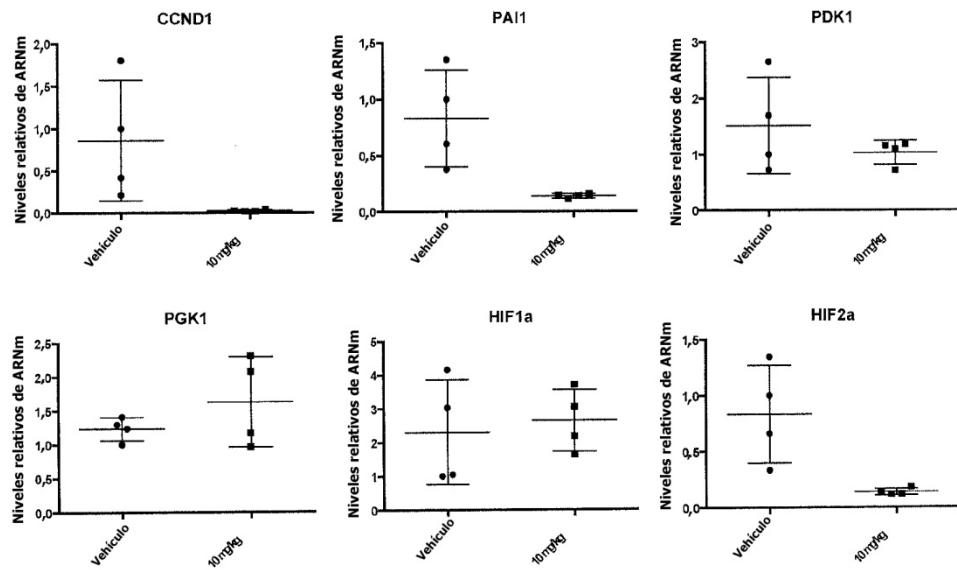
Figura 1.

Figura 2.

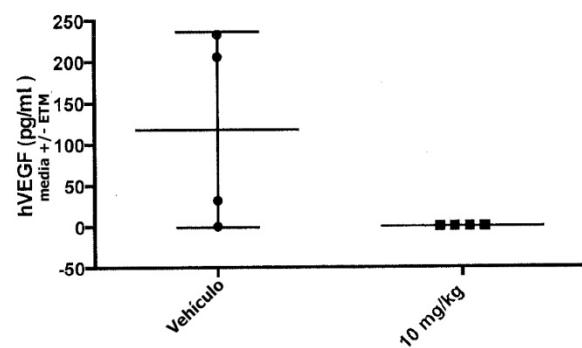


Figura 3.

