

DERIVADOS DEL ÁCIDO 3-FENIL-1-BENZOTIOFENO-2-CARBOXÍLICO COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA DESHIDROGENASA DE ALFA CETOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES, ENFERMEDADES RENALES, NASH E INSUFICIENCIA CARDIACA.

CAMPO

Esta solicitud proporciona compuestos que son inhibidores y/o degradadores de alfa cetoácido deshidrogenasa quinasa de cadena ramificada, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y su uso para tratar, por ejemplo, diabetes, NASH, enfermedad renal e insuficiencia cardíaca.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) representan alrededor de 40 % de los aminoácidos esenciales en sujetos sanos y deben adquirirse a través de una dieta bien balanceada. Los aminoácidos de cadena ramificada son tóxicos en exceso, pero son necesarios para la síntesis de proteínas y los procesos de señalización celular. Los BCAA se transaminan mediante la aminotransferasa de cadena ramificada (BCAT) a sus formas de alfa-cetoácido: alfa-cetoisocaproato (KIC/cetoleucina), 2-ceto-3-metilvalerato (KMV/cetoisoleucina) y alfa-cetoisovalerato (KIV/cetovalina). Los cetoácidos de cadena ramificada (BCKA) luego se descarboxilan oxidativamente mediante el complejo enzimático de cetoácido de cadena ramificada deshidrogenasa (BCKDH), que consiste en múltiples copias de tetrámeros BCKDH E1 α/β , BCKDH E2 y subunidades BCKDH E3. El complejo está regulado por la fosforilación inhibitoria, que está mediada por la quinasa BCKDH (BCKDK), y este mismo sitio de fosforilación se desfosforila mediante la fosfatasa PPM1K. La inhibición de la fosforilación del complejo promueve la actividad de BCKDH y, por lo tanto, el catabolismo irreversible de BCKA. (Lynch CJ, Adams SH: Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. Nat Rev Endocrinol 2014, 10:723-36.) Deletion of Bckdk in mice confirms this regulation as mice lacking Bckdk display increased BCKDH activity in multiple tissues. (Joshi MA, Jeoung NH, Obayashi M, Hattab EM, Brocken EG, Liechty EA, Kubek MJ, Vattam KM, Wek RC, Harris RA: Impaired growth and neurological abnormalities in branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase kinase-deficient mice. Biochem J 2006, 400:153-62.)

La patente estadounidense N.º 9.078.865 se refiere, por ejemplo, a métodos para disminuir los niveles plasmáticos de uno o más aminoácidos de cadena

ramificada o alfa-cetoácidos de cadena ramificada que comprenden administrar a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la fórmula: $\text{fenil-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-COOH}$ en donde n es 0, 2, 4, 6 u 8 para tratar, por ejemplo, un error congénito del metabolismo en recién nacidos conocido como enfermedad de orina de jarabe de arce (MSUD). MSUD, también llamada cetoaciduria de cadena ramificada, es un trastorno autosómico recesivo.

Existe una fuerte correlación con el catabolismo de BCAA y la salud cardiometabólica. Se han observado niveles incrementados de BCAA/BCKA en plasma de pacientes diabéticos tipo 2 en múltiples estudios. (Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, Lewis GD, Fox CS, Jacques PF, Fernandez C, O'Donnell CJ, Carr SA, Mootha VK, Florez JC, Souza A, Melander O, Clish CB, Gerszten RE: Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med* 2011, 17:448-53; Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, Haqq AM, Shah SH, Arlotto M, Slentz CA, Rochon J, Gallup D, Ilkayeva O, Wenner BR, Yancy WS, Jr., Eisenson H, Musante G, Surwit RS, Millington DS, Butler MD, Svetkey LP: A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab* 2009, 9:311-26.)

Se observaron niveles reducidos de PPM1K y incrementados de BCKDK en NASH humana. (Lake AD, Novak P, Shipkova P, Aranibar N, Robertson DG, Reily MD, Lehman-McKeeman LD, Vaillancourt RR, Cherrington NJ: Branched chain amino acid metabolism profiles in progressive human nonalcoholic fatty liver disease. *Amino Acids* 2015, 47:603-15.)

También se han observado niveles reducidos de mARN para enzimas en la vía catabólica en el músculo esquelético de pacientes diabéticos humanos. (Lerin C, Goldfine AB, Boes T, Liu M, Kasif S, Dreyfuss JM, De Sousa-Coelho AL, Daher G, Manoli I, Sysol JR, Isganaitis E, Jessen N, Goodyear LJ, Beebe K, Gall W, Venditti CP, Patti ME: Defects in muscle branched-chain amino acid oxidation contribute to impaired lipid metabolism. *Mol Metab* 2016, 5:926-36.)

De manera similar, los datos de perfiles de ARN y metabolómica de corazones de ratones también sugieren que los genes en la vía catabólica BCAA/BCKA se regulan de manera descendente en la insuficiencia cardíaca. (Lai L, Leone TC, Keller MP, Martin OJ, Broman AT, Nigro J, Kapoor K, Koves TR, Stevens R, Ilkayeva OR, Vega RB, Attie AD, Muoio DM, Kelly DP: Energy metabolic reprogramming in the hypertrophied and early stage failing heart: a multisystems approach. *Circ Heart Fail* 2014, 7:1022-31; Sun H, Olson KC, Gao C, Prosdocimo DA, Zhou M, Wang Z, Jeyaraj

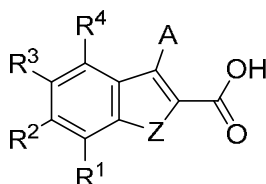
D, Youn JY, Ren S, Liu Y, Rau CD, Shah S, Ilkayeva O, Gui WJ, William NS, Wynn RM, Newgard CB, Cai H, Xiao X, Chuang DT, Schulze PC, Lynch C, Jain MK, Wang Y: Catabolic Defect of Branched-Chain Amino Acids Promotes Heart Failure. Circulation 2016, 133:2038-49.)

Estos datos sugieren colectivamente que el catabolismo de BCAA se ve afectado en múltiples estados de enfermedad humana. Un mecanismo para aumentar el catabolismo de BCAA es un inhibidor de BCKDK y/o un degradador de BCKDK. Al inhibir y/o degradar BCKDK, aumentará la actividad de BCKDH y aumentará el catabolismo de BCAA.

En los últimos años, se han informado inhibidores de BCKDK en la literatura y solicitudes de patentes, que incluyen las solicitudes PCT comúnmente asignadas PCT/IB2020/056066 y PCT/IB2020/055974 publicadas como WO2020/261205 y WO2020/261144, respectivamente, ambas el 30 de diciembre de 2020. Si bien ha habido alguna investigación inicial relacionada con BCKDK, sigue existiendo la necesidad de agentes farmacéuticos que tengan actividad inhibidora/degradadora de BCKDK y que sean útiles en el tratamiento, prevención o disminución de las manifestaciones de las enfermedades descritas en la presente.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

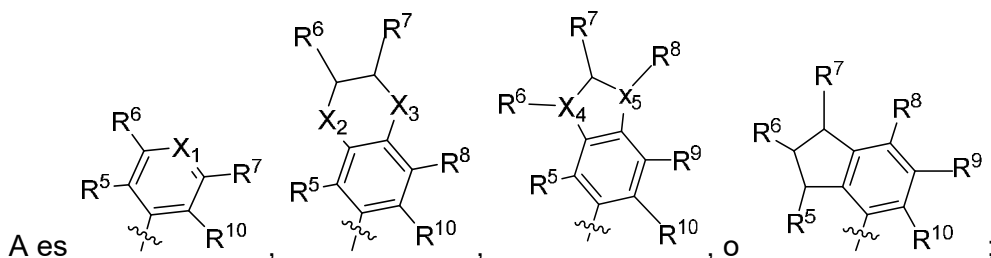
Esta solicitud se refiere a compuestos de la Fórmula I



Fórmula I

en donde

Z es O o S;



A es

X_1 es CR^{11} o N;

cada uno de X_2 y X_3 son independientemente CR^{11} u O, en donde si X_2 es O entonces X_3 es CR^{11} ;

cada uno de X_4 y X_5 son ambos C o uno de X_4 y X_5 es C y el otro es O; en

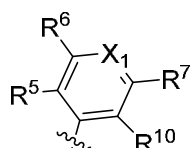
donde, si X_4 es O, entonces R^6 está ausente y si X_5 es O, entonces R^8 está ausente;

cada uno de R^1 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de H y fluoro;

R^2 es H, fluoro o cloro;

cada uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{11} se seleccionan independientemente de H, halo, hidroxilo, amino, ciano, (C_1-C_4) alquilo, (C_3-C_6) cicloalquilo, (C_1-C_4) alcoxi, (C_1-C_4) fluoroalquilo, (C_3-C_6) fluorocicloalquilo, (C_1-C_4) fluoroalcoxi, o (C_1-C_4) alquil- (C_1-C_4) alcoxi; y

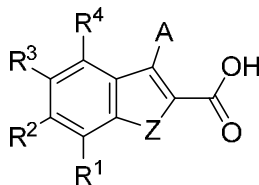
R^{10} es H, hidroxilo, fluoro, cloro, ciano, o (C_1-C_4) alquilo;



en donde cuando A es --- y X_1 es CR^{11} , i) al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} y R^{11} es halo y al menos otro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} y R^{11} es distinto de H; o ii) Z es S y R^2 es halo;

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dichos compuestos.

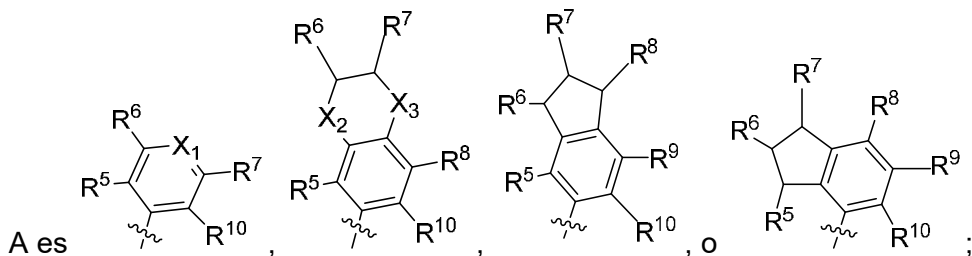
Esta solicitud también se refiere a un compuesto de la Fórmula I



Fórmula I

en donde

Z es O o S;



X_1 es CR^{11} o N;

cada uno de X_2 y X_3 son independientemente CR^{11} u O, en donde si X_2 es O entonces X_3 es CR^{11} ;

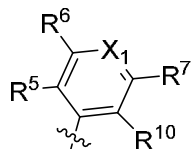
cada uno de R^1 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de H y fluoro;

R^2 es H, fluoro o cloro;

cada uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{11} se seleccionan independientemente de H,

halo, hidroxilo, amino, ciano, (C₁-C₄)alquilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, (C₁-C₄)alcoxi, (C₁-C₄)fluoroalquilo, (C₃-C₆)fluorocicloalquilo, (C₁-C₄)fluoroalcoxi, o (C₁-C₄)alquil-(C₁-C₄)alcoxi; y

R¹⁰ es H, fluoro, cloro, ciano, o (C₁-C₄)alquilo;



en donde cuando A es X_1 es CR¹¹, al menos uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰ y R¹¹ es halo y al menos otro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰ y R¹¹ es distinto de H;

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto.

Esta solicitud también se refiere a métodos para tratar hígado graso, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica con fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica con cirrosis, esteatohepatitis no alcohólica con cirrosis, carcinoma hepatocelular, carcinoma renal de células claras renales, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, adenocarcinoma colorrectal, mesotelioma, adenocarcinoma de estómago, carcinoma adrenocortical, carcinoma de células papilares renales, carcinoma cervical y endocervical, carcinoma urotelial de vejiga, adenocarcinoma de pulmón, diabetes tipo I, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I idiopática (tipo Ib), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), diabetes tipo 2 de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio en la juventud (YOAD), diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes (MODY), diabetes relacionada con la desnutrición, diabetes gestacional, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular isquémico, reestenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto de miocardio, dislipidemia, ipemia posprandial, afecciones relacionadas con la intolerancia a la glucosa (IGT), afecciones relacionadas con la alteración de la glucosa en plasma en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomerulosclerosis, falla renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa, trastornos de la piel y del tejido conjuntivo, ulceraciones del pie y colitis ulcerosa, disfunción endotelial y alteración de la distensibilidad vascular, hiper lipoproteinemia apo B, enfermedad renal, enfermedad renal en etapa terminal, enfermedad renal crónica con riesgo de progresión, y enfermedad de orina de jarabe de arce al administrar a un ser humano que necesite dicho tratamiento una

cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto.

Esta solicitud también se refiere a métodos para tratar o reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca con síntomas de clase I-IV de la Nueva York Heart Association, insuficiencia cardíaca con función ventricular izquierda reducida (HF-rEF), insuficiencia cardíaca con función ventricular izquierda preservada (HF-pEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de rango medio (HF-mrEF), muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus tipo II, cardiopatía coronaria, angina inestable, enfermedad arterial periférica, enfermedad vascular periférica, enfermedad renovascular, hipertensión pulmonar, vasculitis, síndromes coronarios agudos y modificación del riesgo cardiovascular al administrar a un ser humano que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto.

Esta solicitud también se refiere a composiciones farmacéuticas que tienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto y un portador, vehículo o diluyente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Esta solicitud también se refiere a una composiciones de combinación farmacéutica que incluyen: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que tiene:

un primer compuesto, en donde dicho primer compuesto es un compuesto de la Fórmula I, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto;

un segundo compuesto, en donde dicho segundo compuesto es un agente contra la obesidad; un agente de tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica, un agente de tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico o un agente de tratamiento contra la insuficiencia cardíaca y

un portador, vehículo o diluyente farmacéutico.

Esta solicitud también se refiere a formas de cristal de compuestos de la Fórmula I.

Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son solo a modo de ejemplo y explicación y no restringen la invención como se la reivindica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un patrón característico de difracción de rayos X de polvo que muestra ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 9), Forma anhidra 1 (eje vertical: Intensidad (CPS); eje horizontal: Dos theta (grados)).

La Figura 2 es un patrón característico de difracción de rayos X de polvo que muestra ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 9), Forma anhidra 2 (eje vertical: Intensidad (CPS); eje horizontal: Dos theta (grados)).

La Figura 3 es un patrón característico de difracción de rayos X de polvo que muestra ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 9), Forma amorfa 3 (eje vertical: Intensidad (CPS); eje horizontal: Dos theta (grados)).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta solicitud puede entenderse más fácilmente al referirse a la siguiente descripción detallada de formas de realización de ejemplo de la invención y los ejemplos incluidos allí.

Debe entenderse que la presente invención no se limita a métodos de síntesis específicos de elaboración que, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en la presente tiene como único propósito describir formas de realización particulares y no pretende ser limitativa. En la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones que la siguen se hace referencia a una cantidad de expresiones que, según se define, tendrán los siguientes significados:

Como se usa en la presente en la memoria descriptiva, "un", "uno" o "una" puede significar uno o más. Como se usa en la presente en las reivindicaciones, cuando se usan junto con la expresión "que comprende", las palabras "un", "uno" y "una" pueden significar uno o más de uno. Como se usa en la presente, "otro" puede significar al menos un segundo o más.

El término "alrededor de" se refiere a un término relativo que denota una aproximación de más o menos 10 % del valor nominal al que se refiere, en una forma de realización, a más o menos 5 %, en otra forma de realización, a más o menos 2 %. Para el campo de la presente divulgación, este nivel de aproximación es adecuado a menos que se indique específicamente que el valor requiere un rango más estrecho.

El término "y/o" significa uno o más. Por ejemplo, se entenderá que "X y/o Y" significa "X e Y" o "X o Y" y se considerará que proporciona apoyo explícito para

ambos significados o para cualquier significado. De manera similar, cuando se enumeran más de 2 expresiones, tal como en "X, Y, y/o Z", se entenderá que significa i) "X e Y", "X, Y, y Z", "X y Z", o "Y, y Z", o ii) "X o Y o Z" y se considerará que proporciona apoyo explícito para todos los significados.

El término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo hidrocarburo acíclico saturado de la fórmula C_nH_{2n+1} que puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo. El contenido de átomos de carbono del alquilo y diversas otras porciones que contienen hidrocarburos se indica con un prefijo que designa una cantidad menor y mayor de átomos de carbono en la porción, es decir, el prefijo Ci-Cj indica una porción con una cantidad de átomos de carbono del número entero "i" al número entero "j", inclusive. Por lo tanto, por ejemplo, C₁-C₃ alquilo se refiere a alquilo de uno a tres átomos de carbono, inclusive.

"Fluoroalquilo" significa un alquilo como se define en la presente sustituido con uno, dos o tres átomos de fluro. Los compuestos de (C₁)fluoroalquilo de ejemplo incluyen fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo; los compuestos de (C₂)fluoroalquilo de ejemplo incluyen 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, 1,1,2-trifluoroetilo y similares.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo no aromático que es un grupo completamente hidrogenado de la fórmula C_nH_{2n-1} . Ejemplos de tales anillos carbocíclicos incluyen ciclopropilo y ciclobutilo.

"Fluorocicloalquilo" significa un anillo cicloalquilo no aromático como se define en la presente sustituido con uno, dos o tres átomos de fluro. Los compuestos de (C₃)fluorocicloalquilo de ejemplo incluyen fluorociclopropilo, difluorociclopropilo y trifluorociclopropilo; Los compuestos de (C₄)fluorocicloalquilo de ejemplo incluyen 1-fluorociclobutilo, 2-fluorociclobutilo, 1,1-difluorociclobutilo, 1,2-difluorociclobutilo, 1,1,1-trifluorociclobutilo, 1,1,2-trifluorociclobutilo y similares.

"Alcoxi" significa alquilo saturado de cadena lineal o alquilo saturado de cadena ramificada unido por un oxi. Ejemplos de grupos alcoxi (si se considera que la longitud indicada abarca el ejemplo particular) son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, pentoxi terciario, hexoxi, isohexoxi, heptoxi y octoxi.

"Fluoroalcoxi" significa un alcoxi como se define en la presente sustituido con uno, dos o tres átomos de fluro. Los compuestos de (C₁)fluoroalcoxi de ejemplo incluyen fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi; los compuestos de

(C₂)fluoroalquilo de ejemplo incluyen 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi, 1,2-difluoroetoxi, 1,1,1-trifluoroetoxi, 1,1,2-trifluoroetoxi y similares.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

Cuando se usa en la presente, "compuestos" incluye cualquier derivado o variación aceptable desde el punto de vista farmacéutico, incluso isómeros conformacionales (por ejemplo, isómeros cis y trans), atropisómeros (es decir, estereoisómeros de rotación impedida) y todos los isómeros ópticos (por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros), mezclas racémicas y diastereoméricas y otras mezclas de tales isómeros, así como solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos, tautómeros, ésteres, formas salinas y profármacos. El término "profármaco" se refiere a compuestos que son precursores de fármacos que, tras la administración, liberan el fármaco *in vivo* mediante algún proceso químico o fisiológico (por ejemplo, un profármaco que, al ser llevado al pH fisiológico o mediante acción enzimática, se convierte en la forma farmacológica deseada). Los profármacos de ejemplo, tras la escisión, liberan el ácido libre correspondiente, y tales residuos formadores de ésteres hidrolizables de los compuestos de la Fórmula I incluyen, entre otros los que tienen una porción carboxilo en donde el hidrógeno libre se reemplaza por (C₁-C₄)alquilo, (C₂-C₇)alcanoiloximetilo, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-(C₁-C₂)alquilamino(C₂-C₃)alquilo (tal como β-dimetilaminoetil), carbamoil-(C₁-C₂)alquilo, N,N-di(C₁-C₂)alquilcarbamoil-(C₁-C₂)alquilo y piperidino-, pirrolidino- o morfolino(C₂-C₃)alquilo.

Como se usa en la presente, una punta de flecha, "" o línea ondulada, "" denota un punto de unión de un sustituyente a otro grupo.

El término "mamífero" se refiere a ser humano, ganado o animales de compañía.

Las expresiones "animal de compañía" o "animales de compañía" se refieren a animales destinados al uso como mascotas o animales domésticos. Los ejemplos de animales de compañía incluyen perros, gatos y roedores, que incluyen hámsteres, cobayos, jerbos y similares, conejos, hurones.

El término "ganado" se refiere a animales que se crían en un entorno agrícola

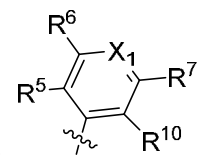
para obtener productos tales como alimentos o fibras, o para hacerlos trabajar. En algunas formas de realización, el ganado es adecuado para el consumo por parte de mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Los ejemplos de ganado incluyen ganado bovino, cabras, caballos, cerdos, ovejas, inclusive corderos, y conejos.

El término "paciente" se refiere a animales de sangre caliente, tales como cobayos, ratones, ratas, jerbos, gatos, conejos, perros, ganado, cabras, ovejas, caballos, monos, chimpancés y seres humanos.

Los términos "tratar" o "tratamiento" significan un alivio de los síntomas asociados a una enfermedad, trastorno o afección, o la detención de la progresión o el empeoramiento adicionales de esos síntomas. Según la enfermedad y la afección del paciente, el término "tratamiento", como se usa en la presente, puede incluir uno o más de los siguientes: tratamiento curativo, paliativo y profiláctico. El tratamiento también puede incluir administrar una formulación farmacéutica en combinación con otros tratamientos.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particulares, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particulares, o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particulares que se describen en la presente.

La expresión "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" significa que la sustancia (por ejemplo, los compuestos de la invención) y cualquier sal de esta, o una composición que contenga la sustancia o sal de la invención, es adecuada para la administración a un paciente.



En una forma de realización, de los compuestos, Z es S; A es R^2 es fluoro o cloro; y X_1 es CR^{11} ; o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

En otra forma de realización de los compuestos, R^1 , R^3 y R^4 son cada uno H, y R^2 es fluoro; o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

En otra forma de realización de los compuestos, R^5 es fluoro, cloro, ciano o (C_1 - C_4)alquilo y R^{10} es H, fluoro o cloro; o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

En otra forma de realización de los compuestos, R^6 y R^7 se seleccionan cada

uno independientemente de H, fluoro, cloro, ciano, (C₁-C₄)alquilo, y (C₁-C₄)alcoxi; o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

En otra forma de realización de los compuestos, R¹¹ es H, fluoro, cloro, ciano, (C₁-C₄)alquilo, o (C₁-C₄)alcoxi; o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

En una forma de realización, del método de tratamiento, el método proporciona el tratamiento de hígado graso, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica con fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica con cirrosis o esteatohepatitis no alcohólica con cirrosis y carcinoma hepatocelular que comprende administrar a un ser humano que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto.

En otra forma de realización del método de tratamiento, se trata la esteatohepatitis no alcohólica.

En otra forma de realización del método de tratamiento, el método proporciona tratar o reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca con función ventricular izquierda reducida (HF-rEF), insuficiencia cardíaca con función ventricular izquierda preservada (HF-pEF), muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus tipo II, cardiopatía coronaria, enfermedad vascular periférica, enfermedad renovascular, hipertensión pulmonar, vasculitis, síndromes coronarios agudos y modificación del riesgo cardiovascular que comprende administrar a un ser humano que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en la presente o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto.

En otra forma de realización del método de tratamiento, se trata la insuficiencia cardíaca.

En otra forma de realización del método de tratamiento, el método proporciona el tratamiento de diabetes tipo I, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I idiopática (Tipo Ib), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), diabetes tipo 2 de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio en la juventud (YOAD), diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes (MODY), diabetes relacionada con la desnutrición, diabetes gestacional, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular isquémico, reestenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente,

infarto de miocardio, dislipidemia, ipemia posprandial, afecciones relacionadas con la intolerancia a la glucosa (IGT), afecciones relacionadas con la alteración de la glucosa en plasma en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomerulosclerosis, falla renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa, trastornos de la piel y del tejido conjuntivo, ulceraciones del pie y colitis ulcerosa, disfunción endotelial y alteración de la distensibilidad vascular, hiper lipoproteinemia apo B, enfermedad renal, enfermedad renal en etapa terminal, enfermedad renal crónica con riesgo de progresión, y enfermedad de orina de jarabe de arce que comprende administrar a un ser humano que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto.

En otra forma de realización del método de tratamiento, se trata la enfermedad renal.

En otra forma de realización del método de tratamiento, el método proporciona el tratamiento de carcinoma hepatocelular, carcinoma renal de células claras renales, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, adenocarcinoma colorrectal, mesotelioma, adenocarcinoma de estómago, carcinoma adrenocortical, carcinoma de células papilares renales, carcinoma cervical y endocervical, carcinoma urotelial de vejiga, adenocarcinoma de pulmón que comprende administrar a un ser humano que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En otra forma de realización del método de tratamiento, se trata el carcinoma hepatocelular.

En una forma de realización, de la composición farmacéutica, la composición incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en la presente o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto y un portador, vehículo o diluyente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otra forma de realización de la composición farmacéutica, la composición incluye una combinación farmacéutica que incluye: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende:

un primer compuesto, n donde dicho primer compuesto es un compuesto como

se describe en la presente o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto;

un segundo compuesto, en donde dicho segundo compuesto es un agente contra la obesidad; un agente de tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica, un agente de tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, agente de tratamiento de la enfermedad renal o un agente de tratamiento contra la insuficiencia cardíaca y un portador, vehículo o diluyente farmacéutico.

En otra forma de realización de la composición farmacéutica, la composición de la combinación incluye como segundo compuesto, ácido 4-(4-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidrospiro[indazol-5,4'-piperidine]-1'-carbonil)-6-metoxipiridin-2-il)benzoico; ácido [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidin-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acético; ácido 2-[(1R,3R,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico; (S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidina-5-carboxamida; o ácido 2-[(4-{6-[(4-ciano-2-fluorobenzil)oxi]piridin-2-il}piperidin-1-il)metil]-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

En otra forma de realización de la composición farmacéutica, en la composición de la combinación dicho agente de tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica o el agente de tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico es un inhibidor de ACC, un agonista del receptor GLP1, un inhibidor de DGAT-2, un agonista de FXR, metformina, análogos de incretina o un modulador del receptor de incretina.

En otra forma de realización de la composición farmacéutica, en la composición de la combinación, el agente contra la obesidad es un inhibidor de SGLT-2, metformina, análogos de incretina, un modulador del receptor de incretina, un inhibidor de DPP-4 o un agonista de PPAR.

En otra forma de realización de la composición farmacéutica, en la composición de la combinación dicho agente contra la obesidad es metformina, sitagliptina y ertugliflozina.

En otra forma de realización de la composición farmacéutica, dicho agente contra la insuficiencia cardíaca es un inhibidor de ACE, un inhibidor de SGLT-2, un bloqueador de los receptores de angiotensina, un inhibidor de neprilisina del receptor de angiotensina, un bloqueador de los receptores beta adrenérgicos, un bloqueador de los canales de calcio o un vasodilatador.

En otra forma de realización de la composición farmacéutica, dicho agente contra la insuficiencia cardíaca es valsartán, sacubitrilo, dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina o ertugliflozina.

En una forma de realización, de la forma de cristal, el patrón de difracción de rayos x de polvo tiene valores 2-theta de (radiación CuK α , longitud de onda de 1,54056 Å) $7,6 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, y $27,9 \pm 0,2$.

En otra forma de realización de la forma de cristal, el patrón de difracción de rayos x de polvo tiene valores 2-theta de (radiación CuK α , longitud de onda de 1,54056 Å) $10,2 \pm 0,2$, $13,9 \pm 0,2$, y $24,7 \pm 0,2$.

Una forma de realización incluye el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para tratar hígado graso, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica con fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica con cirrosis o esteatohepatitis no alcohólica con cirrosis y carcinoma hepatocelular que incluye administrar a un mamífero, tal como un ser humano, que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz.

Otra forma de realización incluye el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para tratar o reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca con síntomas de clase I-IV de la New York Heart Association, insuficiencia cardíaca con función ventricular izquierda reducida (HF-rEF), insuficiencia cardíaca con función ventricular izquierda preservada (HF-pEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de rango medio (HF-mrEF), muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus tipo II, cardiopatía coronaria, angina inestable, enfermedad arterial periférica, enfermedad vascular periférica, enfermedad renovascular, hipertensión pulmonar, vasculitis, síndromes coronarios agudos y modificación del riesgo cardiovascular que incluye administrar a un mamífero, tal como un ser humano, que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz.

Otra forma de realización incluye el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para tratar diabetes tipo I, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I idiopática (Tipo Ib), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), diabetes tipo 2 de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio en la juventud

(YOAD), diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes (MODY), diabetes relacionada con la desnutrición, diabetes gestacional, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular isquémico, reestenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto de miocardio, dislipidemia, ipemia posprandial, afecciones relacionadas con la intolerancia a la glucosa (IGT), afecciones relacionadas con la alteración de la glucosa en plasma en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomerulosclerosis, falla renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa, trastornos de la piel y del tejido conjuntivo, ulceraciones del pie y colitis ulcerosa, disfunción endotelial y alteración de la distensibilidad vascular, hiper lipoproteinemia apo B, enfermedad renal, enfermedad renal en etapa terminal, enfermedad renal crónica con riesgo de progresión, y enfermedad de orina de jarabe de arce que incluye administrar a un mamífero, tal como un ser humano, que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto.

Otra forma de realización incluye el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para tratar carcinoma hepatocelular, carcinoma renal de células claras renales, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, adenocarcinoma colorrectal, mesotelioma, adenocarcinoma de estómago, carcinoma adrenocortical, carcinoma de células papilares renales, carcinoma cervical y endocervical, carcinoma urotelial de vejiga, adenocarcinoma de pulmón que incluye administrar a un mamífero, tal como un ser humano, que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto.

Otra forma de realización incluye un compuesto seleccionado de cualquiera de los Ejemplos descritos en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

Otra forma de realización incluye un profármaco de cualquiera de los Ejemplos descritos en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

Otra forma de realización incluye un profármaco de éster de fosfato de cualquiera de los Ejemplos descritos en la presente, o una sal aceptable desde el

punto de vista farmacéutico de este.

Otra forma de realización incluye cualquier género nuevo de los intermediarios descritos en los Esquemas generales o Ejemplos.

Otra forma de realización incluye cualquier intermediario específico novedoso descrito en las Preparaciones y Ejemplos descritos en la presente.

Otra forma de realización incluye cualquier proceso novedoso descrito en la presente.

Todos los compuestos etiquetados de manera isotópica aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la Fórmula I están dentro del alcance de esta solicitud en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa atómica que se encuentra habitualmente en la naturaleza.

Ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbon, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , y azufre, tal como ^{35}S .

Ciertos compuestos de la Fórmula I etiquetados de manera isotópica, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de tejido en sustratos y/o fármacos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para esta finalidad debido a su facilidad de incorporación y medio simple de detección.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación, y, por ello, pueden preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar la ocupación del receptor de sustrato.

En general, los compuestos de la Fórmula I etiquetados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas mediante el uso de reactivos adecuados etiquetados de manera isotópica en lugar de los reactivos no etiquetados que se usaron previamente.

Ciertos compuestos de la Fórmula I e intermediarios descritos en la presente pueden existir en más de una forma de cristal (denominados por lo general

"polimorfos"). Los polimorfos pueden prepararse mediante cristalización en distintas condiciones, por ejemplo, mediante el uso de diferentes solventes o mezclas de solventes para la recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; y/o diversos modos de enfriamiento, que varían de un enfriamiento muy rápido a uno muy lento durante la cristalización. También se pueden obtener polimorfos mediante calentamiento o fusión del compuesto, seguido de enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos puede determinarse mediante espectroscopía de NMR con sonda sólida, espectroscopía IR, calorimetría diferencial de barrido, difracción de rayos X en polvo u otras técnicas similares.

Las sales comprendidas en la expresión "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se refieren a los compuestos de la presente invención que, en general, se preparan haciendo reaccionar la base libre o ácido libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, o una base orgánica o inorgánica adecuada, respectivamente, para proporcionar una sal del compuesto de la invención que sea adecuada para la administración a un paciente. Se prefieren las sales básicas, sin embargo, algunos compuestos también pueden formar sales ácidas. Se forman sales de adición ácida adecuadas a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Se forman sales básicas adecuadas a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de aluminio, arginina, calcio, colina, dietilamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trimetamina y zinc. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Para obtener una reseña de sales adecuadas, ver Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Para obtener una reseña de sales adecuadas, ver Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-

VCH, 2002).

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar mediante uno o más de los siguientes tres métodos:

- (i) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula I con el ácido o la base deseados;
- (ii) retirar un grupo protector lábil al ácido o a la base de un precursor adecuado del compuesto de la invención, o abrir el anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, mediante el uso del ácido o de la base adecuados; o
- (iii) convertir una sal del compuesto de la invención en otra mediante la reacción con un ácido o una base adecuados o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

En general, las tres reacciones se realizan en solución. La sal resultante puede precipitar y recolectarse mediante filtración o puede recuperarse mediante la evaporación del solvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar de totalmente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de la Fórmula I, y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, pueden existir en forma tanto no solvatada como solvatada. El término "solvato" se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la Fórmula I, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y una o más moléculas de solvente aceptables desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho solvente es agua.

Un sistema de clasificación de hidratos orgánicos aceptado en la actualidad es aquel que define hidratos de sitios aislados, de canales o coordinados por iones metálicos; ver Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas intervinientes. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales en red donde están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados por iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

Cuando el solvente o agua está fijado estrechamente, el complejo puede tener una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Sin embargo,

cuando el solvente o agua está fijado débilmente, como en solvatos de canales y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente puede depender de la humedad y las condiciones de secado. En esos casos, lo habitual es la ausencia de estequiometría.

También se incluyen en el alcance de la invención complejos de múltiples componentes (que no son sales ni solvatos), en donde el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármaco-huésped) y cocristales. Los últimos se definen por lo general como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se fijan entre sí mediante interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales se pueden preparar mediante cristalización por fusión, recristalización de solventes o molido físico de los componentes conjuntamente - ver Chem Commun, 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una reseña general de complejos con múltiples componentes, ver J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Halebian (agosto de 1975).

También se incluyen dentro del alcance de la invención los metabolitos activos de los compuestos de la Fórmula I (incluso profármacos), es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco, a menudo mediante oxidación o desalquilación. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen:

- (i) donde el compuesto de la Fórmula I contiene un grupo metilo, un derivado de hidroximetilo de este ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$) y
- (ii) en donde el compuesto de la Fórmula I contiene un grupo alcoxi, un derivado de hidroxilo de aquel ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$);

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían de totalmente amorfos a totalmente cristalinos. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que el material no tiene un orden de largo alcance a nivel molecular y, según la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. En general, los materiales no tienen patrones de difracción de rayos X característicos y, si bien exhiben las propiedades de un sólido, se los describe de manera más formal como un líquido. Luego del calentamiento, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas, que se caracteriza por un cambio de estado, en general de segundo orden ("transición vítrea"). El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna de orden regular a nivel molecular y produce un patrón de difracción de rayos X particular con picos definidos.

Cuando se calientan lo suficiente, esos materiales también exhiben las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, en general de primer orden ("punto de fusión").

Los compuestos de la Fórmula I también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se los somete a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (ya sea fusión o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como "termotrópico", y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro solvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfifílicos' y consisten en moléculas que tienen un grupo principal polar iónico (tal como $-\text{COO}-\text{Na}^+$, $-\text{COO}-\text{K}^+$ o $-\text{SO}_3-\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $-\text{N}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$). Para más información, ver CCrystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4.^a edición (Edward Arnold, 1970).

Los compuestos de la Fórmula I pueden presentar polimorfismo y/o uno o más tipos de isomerismo (por ejemplo, isomerismo óptico, geométrico o tautomérico). Los compuestos de la Fórmula I también pueden estar etiquetados de manera isotópica. Tal variación es implícita a los compuestos de la Fórmula I definidos como están por referencia a sus características estructurales y, por ende, dentro del alcance de la invención.

La expresión "temperatura ambiente" significa una temperatura de 18 a 25 °C; "HPLC" se refiere a cromatografía de líquidos de alta presión; "MPLC" se refiere a cromatografía de líquidos de presión media; "TLC" se refiere a cromatografía de capa delgada; "MS" se refiere a espectro de masa, espectroscopía de masas o espectrometría de masas; "NMR" se refiere a espectroscopía de resonancia magnética nuclear; "DCM" se refiere a diclorometano; "DMSO" se refiere a sulfóxido de dimetilo; "DME" se refiere a 1,2-dimetoxietano; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "MeOH" se refiere a metanol; "Ph" se refiere al grupo fenilo; "Pr" se refiere a propilo; "tritulo" se refiere al grupo trifenilmetilo; "ACN" se refiere a acetonitrilo; "DEAD" se refiere a dietilazodicarboxilato; y "DIAD" se refiere a diisopropilazodicarboxilato.

En general, los compuestos de la presente invención pueden elaborarse mediante procesos que incluyen procesos análogos a los que se conocen en el campo de la química, en particular, en función de la descripción de la presente. Ciertos procesos para la elaboración de los compuestos de la presente invención se

proporcionan como características adicionales de la invención y se ilustran con los siguientes esquemas de reacción. Se pueden describir otros procesos en la sección experimental. A continuación se indican esquemas de síntesis específicos para la preparación de los compuestos de la Fórmula I.

Como se usan en la presente, las expresiones "solvente inerte a la reacción" y "solvente inerte" se refieren a un solvente o una mezcla de estos que no interactúa con los reactivos, intermediarios, productos o materiales de inicio de una manera que perjudique el rendimiento del producto deseado.

Como primera observación, en la preparación de los compuestos de la Fórmula I se observa que algunos de los métodos de preparación útiles para preparar los compuestos descritos en la presente pueden requerir protección de funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria, amina secundaria, carboxilo en los precursores de la Fórmula I). La necesidad de tal protección variará en función de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. La necesidad de protección la puede determinar con facilidad una persona del oficio de nivel medio. El uso de esos métodos de protección/desprotección también se encuentra dentro del ámbito de las personas del oficio de nivel medio. Se puede encontrar una descripción general de los grupos protectores y su uso en T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Por ejemplo, ciertos compuestos contienen funcionalidades de aminas primarias o ácido carboxílico que pueden interferir con las reacciones en otros sitios de la molécula, si no se protegen. En consecuencia, esas funcionalidades se pueden proteger mediante un grupo protector adecuado que se puede retirar en una etapa posterior. Los grupos protectores adecuados para la protección de amina y ácido carboxílico incluyen los grupos protectores que se usan habitualmente en la síntesis de péptidos (tales como *N*-*ter*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y 9-fluorenilmetileno-*oxycarbonilo* para aminas, y ésteres de bencilo o alquilo inferior para ácidos carboxílicos) que, en general, no reaccionan químicamente en las condiciones de reacción descritas y típicamente se pueden eliminar sin la alteración química de otra funcionalidad en el compuesto de la Fórmula I.

Los compuestos de la Fórmula I y los intermediarios pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. A menos que se especifique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos, así como mezclas de estos, que incluyen mezclas racémicas, estén incluidas en la presente. Además, todos los isómeros

geométricos y posicionales están incluidos dentro del alcance de los compuestos. Por ejemplo, si un compuesto incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, las formas *cis*- y *trans*-, así como las mezclas, están incluidas dentro del alcance de la invención.

Además, los compuestos de la Fórmula I y los intermediarios abarcan todos los atropisómeros y mezclas estereoisómeras de estos, que incluyen mezclas racémicas. Los atropisómeros incluyen aquellos que pueden aislarse como estereoisómeros separados y conservan su pureza estereoisómera durante diversos períodos de tiempo, que incluyen períodos moderados y largos. Los atropisómeros también incluyen aquellos isómeros que no pueden separarse con facilidad como estereoisómeros separados debido a la interconversión durante algún período de tiempo que incluye períodos cortos a moderados.

Se pueden obtener compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de estos) en una forma enriquecida enantioméricamente mediante cromatografía, por lo general cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) o cromatografía de fluido supercrítico (SFC), en una resina con una fase estacionaria asimétrica y con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, por lo general heptano o hexano, que contiene de 0 a 50 % de isopropanol, por lo general de 2 a 20 % y de 0 a 5 % de una alquilamina, por lo general 0,1 % de dietilamina (DEA) o isopropilamina. De la concentración del eluyente se obtiene la mezcla enriquecida.

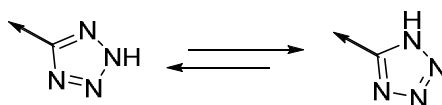
Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio, tales como cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, mediante hidrolización) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también pueden separarse con una columna de HPLC quiral. De manera alternativa, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse con un material de inicio ópticamente activo, mediante síntesis asimétrica con sustratos, catalizadores, solventes o reactivos ópticamente activos, o mediante la conversión de un estereoisómero en otro mediante transformación asimétrica.

Cuando los compuestos tienen dos o más centros estereogénicos y se proporciona la estereoquímica absoluta o relativa en el nombre, las designaciones R y

S se refieren respectivamente a cada centro estereogénico en orden numérico ascendente (1, 2, 3, etc.) de acuerdo con los esquemas convencionales de numeración de la IUPAC para cada molécula. Cuando los compuestos tienen uno o más centros estereogénicos y la estereoquímica no se indica en el nombre o la estructura, se entiende que el nombre o la estructura pretenden abarcar todas las formas del compuesto, que incluye la forma racémica.

Los compuestos de la invención pueden contener enlaces dobles tipo olefina. Cuando tales enlaces están presentes, los compuestos de la invención existen como configuraciones cis y trans y como mezclas de estas. El término "cis" se refiere a la orientación de dos sustituyentes con respecto al otro y al plano del anillo (ya sea ambos "arriba" o ambos "abajo"). De manera análoga, el término "trans" se refiere a la orientación de dos sustituyentes con respecto al otro y al plano del anillo (los sustituyentes se encuentran en lados opuestos del anillo).

También es posible que los intermediarios y los compuestos de la Fórmula I puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas esas formas están incluidas dentro del alcance de la invención. Las expresiones "tautómero" o "forma tautomérica" se refieren a isómeros estructurales de diferentes energías que se pueden interconvertir mediante una barrera de energía baja. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tal como isomerizaciones de ceto-enol e imin-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero protónico es la porción tetrazol, en donde el protón puede migrar entre los cuatro anillos de nitrógeno de la siguiente manera.



Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones enlazantes.

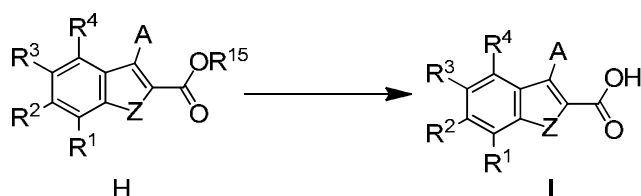
En el alcance de los compuestos reivindicados de la presente invención están incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la Fórmula I, incluso los compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo y mezclas de uno o más de estos. También se incluyen sales de adición ácida o básica, en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los compuestos de la Fórmula I pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas generales y los Ejemplos proporcionados en la presente.

Esquemas Generales

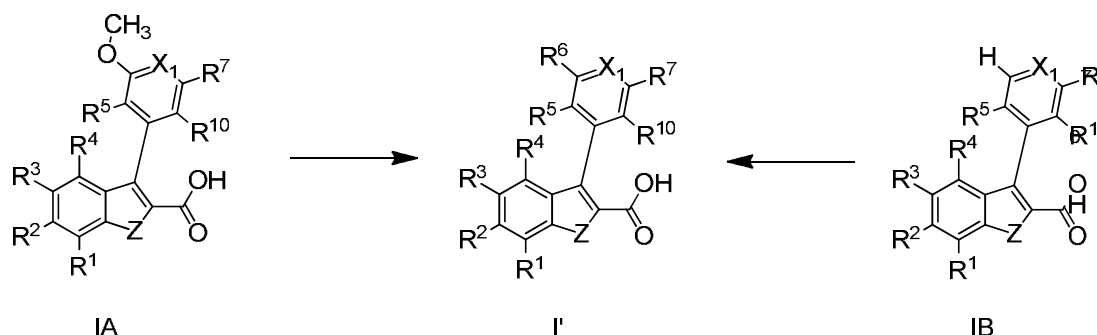
Los compuestos de la Fórmula I pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas I-X en donde las variables A, X₁, X₂, X₃, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y Z tienen el significado descrito anteriormente a menos que se indique lo contrario. Además, en los Esquemas I-X, la variable R¹⁴ es H o C₁-C₆(alquilo), R¹⁵ es C₁-C₆(alquilo), R* es H o C₁-C₆(alquilo) y R** es H o C₁-C₆(alquilo), o R* y R** están unidos entre sí con los átomos de O y el grupo B para formar un compuesto heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 C₁-C₆(alquilo).

Esquema I

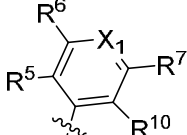


Los compuestos de la Fórmula I pueden prepararse como se muestra en el Esquema I, mediante hidrólisis de compuestos de la Fórmula H. Las personas del oficio de nivel medio reconocerán que existe una variedad de métodos para la hidrólisis de ésteres. Los compuestos de ácido de benzotiofeno de la Fórmula I o los compuestos de ácido de benzofurano se pueden preparar a partir de un éster de Fórmula H mediante una reacción de hidrólisis con una fuente de hidróxido apropiada. Las condiciones para esta transformación incluyen, entre otros, la reacción de un éster con un hidróxido inorgánico, que incluye los siguientes procedimientos de ejemplo. El éster de Fórmula H se hidroliza a la Fórmula I correspondiente, por ejemplo, mediante reacción con hidróxido de sodio o con hidróxido de litio. Los solventes adecuados incluyen metanol, etanol, agua, 2-metiltetrahydrofurano, y tetrahydrofurano. La reacción se calienta a una temperatura de alrededor de 25 °C a alrededor de 90 °C, típicamente alrededor de 25 °C, durante alrededor de una hora a alrededor de 16 horas, típicamente alrededor de 16 horas.

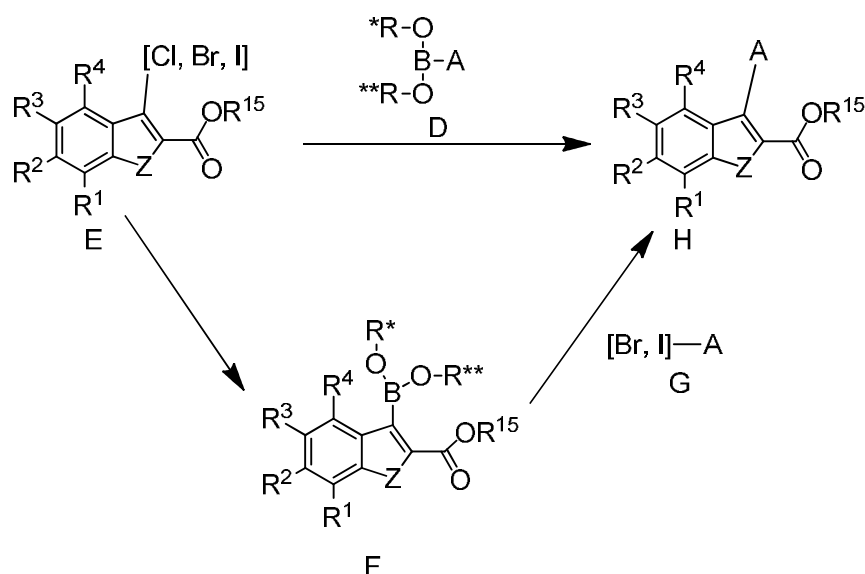
Esquema II



Los compuestos de la Fórmula I', en donde los compuestos de ácido de benzotiofeno o los compuestos de ácido benzofurano de la Fórmula I que tienen A

como  pueden prepararse alternativamente mediante el uso de una modificación del anillo de arilo en etapa tardía del ácido de la Fórmula IA o IB como se muestra en el Esquema II. Por ejemplo, un ácido de la Fórmula IA con un grupo metoxi se puede desalquilar mediante una variedad de reactivos que incluyen tribromuro de boro en un solvente adecuado tal como diclorometano a alrededor de 0 °C a alrededor de 25 °C, por lo general durante alrededor de 16 horas. Un ácido de la Fórmula IB con un hidrógeno ácido en ese mismo anillo de arilo se puede desprotonar mediante diversos métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, la desprotonación de un compuesto de la Fórmula IB puede lograrse con *n*-butil-litio o diisopropilamida de litio, preferentemente diisopropilamida de litio en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente -60 °C durante alrededor de 1 hora. Luego, el anión puede atraparse con muchos electrófilos. tal como *N*-clorosuccinimida a alrededor de -60 °C durante alrededor de 1 hora.

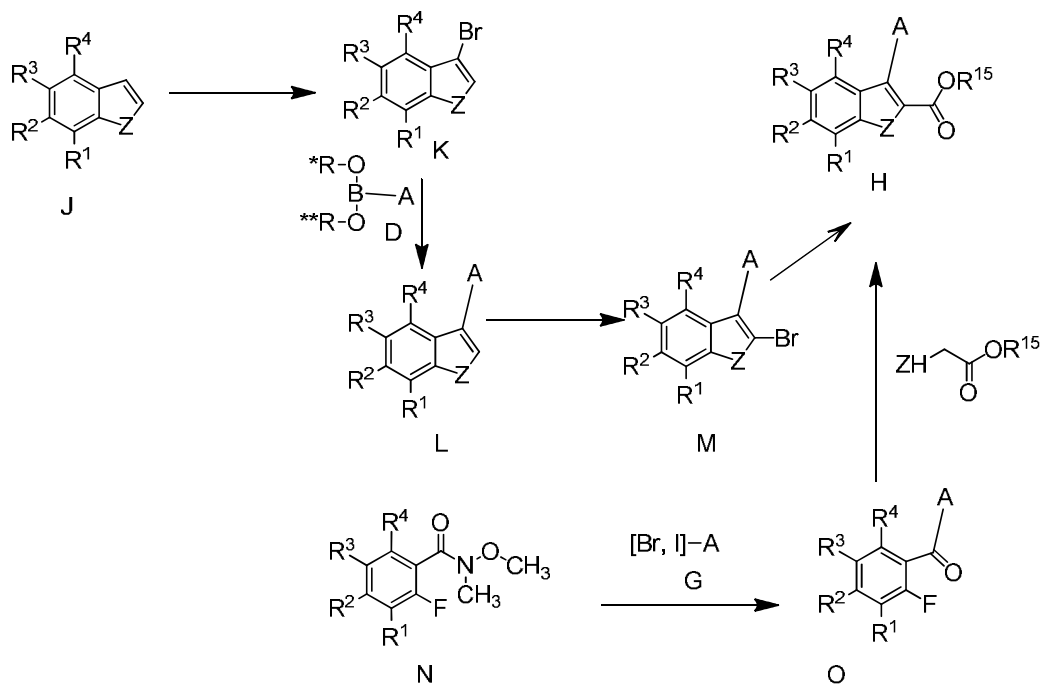
Esquema III



El éster de la Fórmula H puede prepararse a partir de un correspondiente compuesto de la Fórmula E o la Fórmula F a través de diferentes métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio, como se muestra en el Esquema III. Como ejemplo, una reacción de Suzuki con componentes de acoplamiento tales como los compuestos de la Fórmula D y la Fórmula G podría proporcionar compuestos de la Fórmula H. Esta derivatización puede lograrse mediante el uso de una variedad de reactivos que incluyen fluoruro de potasio, fosfato de tripotasio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio y carbonato de cesio, preferentemente fluoruro de potasio, en una gama de solventes, que incluye tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno y agua. La reacción puede continuar con muchos catalizadores y combinaciones de catalizador-ligando adecuados. Los catalizadores y combinaciones de catalizador-ligando de ejemplo incluyen cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (XPhos Pd G2), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), metanosulfonil[(tri-*ter*-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)]paladio(II) [P(*t*-Bu)₃ Pd G3], dímero de cloruro de alilpaladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), bis[di-*ter*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaladio(II) [Pd(amphos)₂Cl₂] y/o cloro[(tri-*ter*-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)]paladio(II) [P(*t*-Bu)₃ Pd G2]. Los ligandos de ejemplo incluyen tri-*ter*-butilfosfina, tetrafluoroborato de tri-*ter*-butilfosfonio y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo. Podría ser necesario calentamiento para que continúe la reacción, con temperaturas de alrededor de 60 °C a alrededor de 120 °C, por lo general de alrededor de 80 °C, durante un período de alrededor de 1 a 24 horas,

por lo general alrededor de 16 horas. En los casos en los que se pueda observar atropisomerismo, la separación mediante el uso de tecnologías quirales conocidas por las personas del oficio de nivel medio puede proporcionar los atropisómeros individuales.

Esquema IV



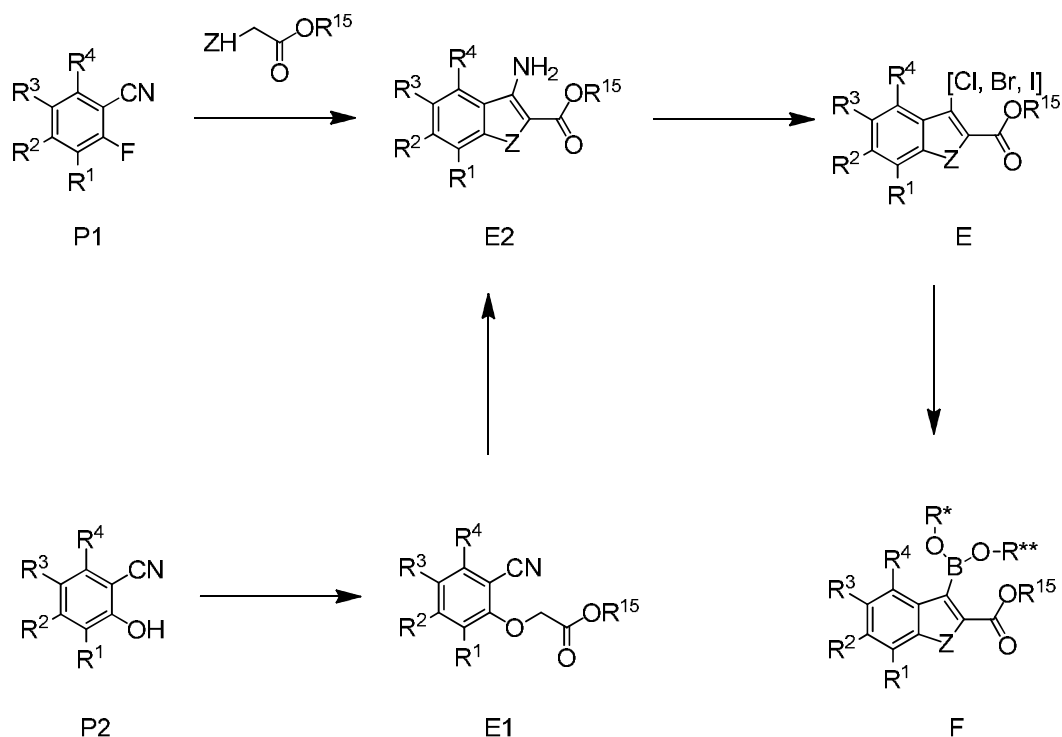
Alternativamente, como se muestra en el Esquema IV, los ésteres de la Fórmula H pueden sintetizarse a través de métodos adicionales disponibles para las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula K pueden obtenerse mediante la brominación de un compuesto de la Fórmula J mediante el uso de un reactivo adecuado tal como *N*-bromosuccinimida en una variedad de solventes polares adecuados tal como *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, o preferentemente ácido acético. Una temperatura adecuada para la reacción es de alrededor de 80 °C durante 16 horas. Los compuestos de la Fórmula H pueden prepararse a partir de un correspondiente compuesto de la Fórmula K a través de diferentes métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Como se muestra en el Esquema IV, una reacción de acoplamiento de Suzuki con el correspondiente componente de acoplamiento tal como un compuesto de la Fórmula D puede proporcionar el compuesto de la Fórmula H. Esta derivatización puede lograrse mediante una variedad de reactivos que incluyen, entre otros, carbonato de cesio y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en un sistema de solvente adecuado tal como 1,4-dioxano y agua. La reacción puede continuar a una temperatura de 80 °C durante un

período de 16 horas. Las condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki de ejemplo adicionales se describen para el Esquema III.

Los bromuros de arilo tales como el compuesto de la Fórmula M pueden prepararse a través de una variedad de métodos disponibles para las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, compuestos de la Fórmula L pueden bromarse mediante el uso de un reactivo adecuado tal como *N*-bromosuccinimida en una variedad de solventes orgánicos adecuados, preferentemente diclorometano. Una temperatura adecuada para la reacción es de alrededor de 25 °C a alrededor de 35 °C durante 20 horas. Los bromuros de arilo de la Fórmula M pueden derivatizarse a los compuestos de la Fórmula H a través de una esterificación catalizada en una atmósfera de monóxido de carbono. Una lista de combinaciones de catalizador-ligando adecuadas incluye, entre otros, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo de diclorometano. Se puede utilizar una variedad de bases para esta transformación, preferentemente *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción puede continuar con calentamiento a alrededor de 70 °C durante un período de 16 horas. Se puede utilizar una variedad de solventes próticos para esta esterificación, pero se prefiere metanol.

Un compuesto de la Fórmula H también puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula N a través de la reacción de un compuesto de amida de Weinreb como el descrito por el compuesto de la Fórmula N, después de un intercambio de metal-halógeno de un haluro de arilo de la Fórmula G, para proporcionar un compuesto de la Fórmula O. Este intercambio de metal-halógeno puede llevarse a cabo en diferentes condiciones conocidas por las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, pueden utilizarse reactivos tales como cloruro de isopropilmagnesio y *ter*-butil-litio, pero preferentemente se emplea *n*-butil-litio. Se puede utilizar una variedad de solventes apróticos para esta reacción, tal como dietiléter 2-metiltetrahidrofurano, y tetrahidrofurano. La reacción puede continuar durante alrededor de 3 horas a una temperatura de alrededor de -78 °C. La condensación de un compuesto de la Fórmula O con un acetato como se muestra en el Esquema IV puede proporcionar un compuesto de la Fórmula H. Un ejemplo de esta transformación puede implicar el uso de sulfanilacetato de etilo y otros reactivos tales como carbonato de potasio y *N,N*-dimetilformamida. La reacción puede calentarse hasta 100 °C durante alrededor de 16 horas para obtener un compuesto de la Fórmula H.

Esquema V

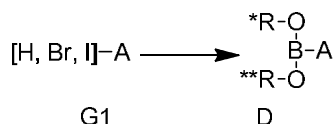


Los compuestos de amino-benzotiofeno y amino-benzofurano de la Fórmula E2 pueden prepararse a partir de los nitrilos de la Fórmula P1 o Fórmula P2 a través de una alquilación seguida de una condensación interna con el grupo nitrilo, como se muestra en el Esquema V. Las condiciones para esta transformación incluye, entre otras, la reacción de un compuesto de la Fórmula P1 con sulfanilacetato de alquilo para proporcionar el amino-benzotiofeno deseado tras el tratamiento con una base. Una lista de bases adecuadas para esta reacción incluye hidróxido de sodio, carbonato de potasio y trietilamina. Se pueden utilizar como solventes Dimetilsulfóxido y *N,N*-dimetilformamida y el uso de 18-crown-6 podría facilitar esta condensación. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de alrededor de 0 °C a alrededor de 130 °C en ciertos casos, típicamente de alrededor de 0 °C, durante alrededor de 3 horas a alrededor de 16 horas, típicamente alrededor de 3 horas. La alquilación de un compuesto de la Fórmula P2 con un bromoacetato de alquilo puede proporcionar los compuestos de la Fórmula E1. Como ejemplo, esta transformación puede continuar con acetonitrilo como solvente adecuado y carbonato de potasio como base adecuada. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de 15 °C durante alrededor de 16 horas. El amino-benzofurano deseado puede obtenerse de la ciclación de un compuesto de la Fórmula E1 con tetrahidrofurano como solvente adecuado y *ter*-butóxido de potasio como base adecuada. La reacción puede continuar durante

alrededor de 2 horas a una temperatura de alrededor de 0 °C.

Los ésteres de la Fórmula E pueden prepararse, por ejemplo, a través de una reacción de Sandmeyer de una amina de la Fórmula E2. Esto puede lograrse con una variedad de reactivos en función de el haluro de arilo deseado de la Fórmula E. Incluyen bromuro de cobre(II), yoduro de cobre(I), cloruro de cobre(II), diyodometano, nitrito de *ter*-butilo y nitrito de 3-metilbutilo en un solvente adecuado tal como acetonitrilo. La reacción puede continuar a 0 °C o la reacción puede calentarse hasta la temperatura de reflujo del solvente apropiado. Tiempos de reacción adecuados están típicamente entre alrededor de 1 hora y 16 horas. Los ésteres borónicos de arilo de la Fórmula F a su vez pueden prepararse a partir de haluros de arilo de la Fórmula E a través de reacción de Miyaura con una fuente de éster borónico tal como 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano. La reacción puede tener lugar en una variedad de solventes adecuados que incluye 1,4-dioxano y se puede utilizar una base adecuada tal como acetato de potasio. La transformación puede requerir el uso de una combinación de catalizador-ligando tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II). La reacción puede calentarse hasta la temperatura de reflujo del solvente apropiado. Los tiempos de reacción adecuados son típicamente de alrededor de 16 horas.

Esquema VI



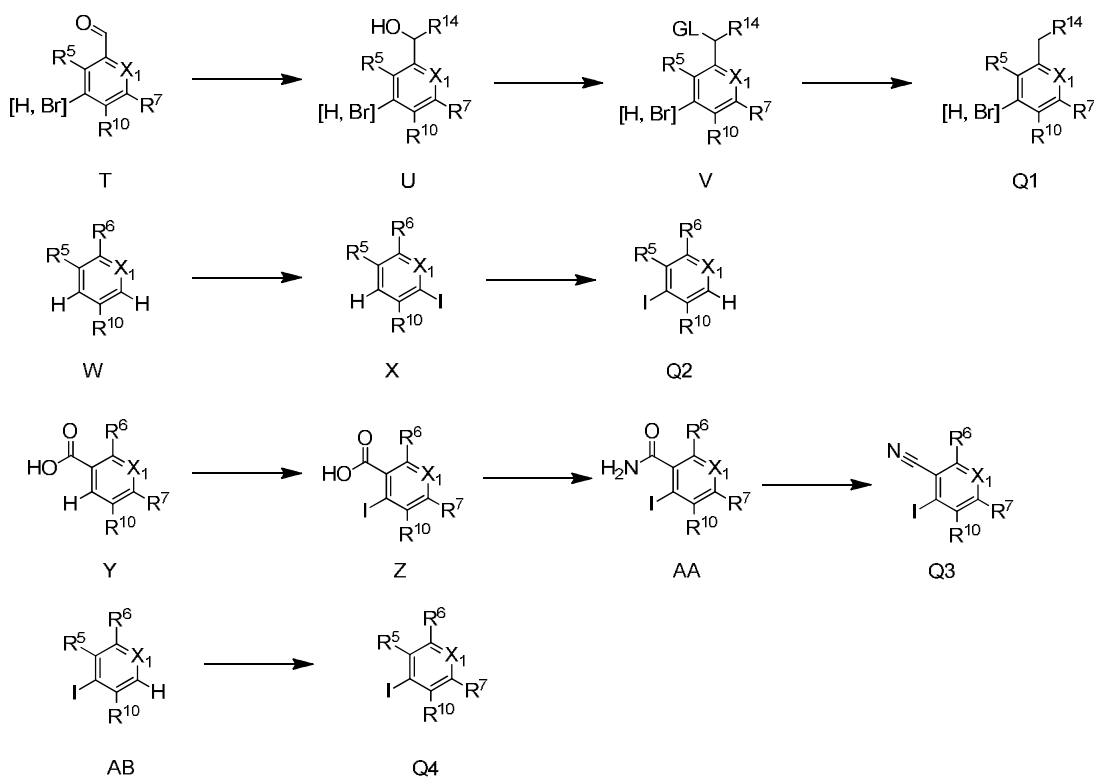
Los ácidos o ésteres borónicos necesarios de la Fórmula D anterior puede prepararse a través de una variedad de métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio, como se muestra en el Esquema VI. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula D obtenerse mediante la borilación de Miyaura de un haluro de arilo, típicamente bromuro de arilo o yoduro de arilo, de la Fórmula G1. Se puede utilizar una variedad de catalizadores y combinaciones de catalizador-ligando, que incluye, entre otros, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II). Puede utilizarse diversos ligandos y reactivos para afectar la transformación de Miyaura tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, tetrahidroxidiborano, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, acetato de potasio, *ter*-butóxido de sodio, y etano-1,2-diol. Los solventes adecuados para esta reacción pueden ser *N,N*-dimetilformamida, 1,4-dioxano y metanol. La reacción puede continuar a una

temperatura de alrededor de 50 °C a alrededor de 100 °C durante un período de alrededor de 16 horas.

Alternativamente, los ácidos o ésteres borónicos de fórmula D se pueden preparar mediante intercambio de metal-halógeno o desprotonación de un compuesto de la Fórmula G1. Se pueden utilizar reactivos tales como *n*-butil-litio y cloruro de isopropilmagnesio para llevar a cabo el intercambio. Se pueden utilizar una variedad de reactivos tales como 4,4,5,5-tetrametil-2-(propan-2-iloxi)-1,3,2-dioxaborolano y borato de trimetilo como fuente de boronato. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas de alrededor de -78 °C a alrededor de 25 °C, preferentemente a -78 °C durante un período de alrededor de 1 hora. Se pueden utilizar solventes apróticos tales como dietiléter 2-metiltetrahidrofurano, metil *ter*-butil éter, pero preferentemente tetrahidrofurano.

Un método alternativo para obtener un ácido borónico o un éster de la Fórmula D puede ser borilación a través de activación con CH de un areno como tal como compuestos de la Fórmula G1. Un ejemplo de esta transformación puede utilizar dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) como catalizador y 4,4'-di-*ter*-butil-2,2'-bipiridina como ligando. Una fuente de boronato apropiada para esta reacción puede ser 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano y tetrahidrofurano puede usarse como solvente adecuado para esta derivatización. Puede ser necesaria una temperatura de alrededor de 80 °C, durante un período de alrededor de 16 horas, para obtener el ácido o éster borónico deseado.

Esquema VII



Los arenos de la Fórmula Q₁, Q₂, Q₃ y Q₄ se pueden preparar a partir de varias modificaciones tradicionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio, como se muestra en el Esquema VII. Ejemplos de estas modificaciones pueden incluir, entre otros, la reacción de un aldehído de la Fórmula T con un reactivo adecuado, tal como bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano, a una temperatura de alrededor de -78 °C a 0 °C durante un período de alrededor de 2 horas. El alcohol secundario de la Fórmula U puede hacerse reaccionar con un grupo activador tales como cloruro de metanosulfonilo para producir un compuesto de la Fórmula V, en donde LG es un grupo saliente tal como mesilato, tosilato o triflato. Una base apropiada para utilizar en esta reacción puede ser trietilamina y un solvente adecuado para esta transformación puede ser diclorometano a una temperatura de alrededor de 0 °C durante alrededor de 30 minutos. La reducción de un compuesto de la Fórmula V puede lograrse con trietilborohidruro de litio. Se puede utilizar una variedad de solventes apróticos para esta reacción, pero puede preferirse tetrahidrofurano. Una temperatura de reacción apropiada puede ser de alrededor de 0 °C durante un período de alrededor de 30 minutos para producir un compuesto tal como un areno de la Fórmula Q₁.

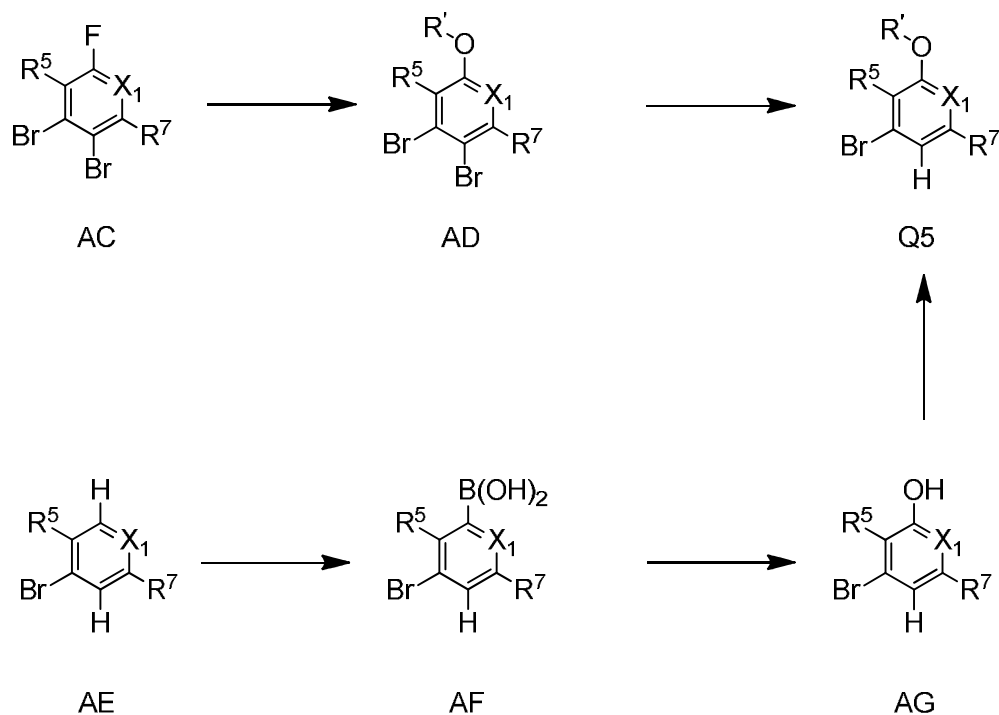
Un compuesto de la Fórmula Q₂ puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula W a través de yodación y una posterior reacción de danza del halógeno

conocida por las personas del oficio de nivel medio. La yodación de un compuesto de la Fórmula W puede llevarse a cabo con *n*-butil-litio y un electrófilo tal como yodo a una temperatura de alrededor de -78 °C a alrededor de 20 °C durante un período de alrededor de 3 horas. Se pueden utilizar muchos solventes apróticos para este proceso, pero puede preferirse tetrahidrofurano. El halógeno puede migrar tras el tratamiento de un compuesto de la Fórmula X con una base tal como diisopropilamida de litio en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano. Una temperatura típica para esta reacción puede ser de -65 °C a alrededor de 20 °C durante un período de 2 horas.

Ácidos benzoicos de la Fórmula Y se pueden yodar a través de un proceso catalizado por paladio para proporcionar compuestos de la Fórmula Z. Se puede utilizar una variedad de catalizadores tal como acetato de paladio(II) para llevar a cabo esta reacción junto con reactivos tal como yodo y (diacetoxiyodo)benceno. Para que se produzca la transformación pueden ser necesarios solventes apróticos tales como *N,N*-dimetilformamida a una temperatura de alrededor de 120 °C durante alrededor de 16 horas. Un compuesto de la Fórmula AA puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula Z a través de condiciones conocidas por las personas del oficio de nivel medio. Como ejemplo, un compuesto de la Fórmula Z puede tratarse con 1*H*-benzotriazol-1-ol, clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, 4-metilmorfolina y una solución acuosa de hidróxido de amonio. Se pueden utilizar muchos solventes apróticos para esta reacción, pero puede preferirse tetrahidrofurano. La temperatura de reacción puede ser alrededor de 15 °C durante un período de alrededor de 16 horas. Se pueden sintetizar nitrilos de arilo de la Fórmula Q3 a partir de un compuesto de la Fórmula AA en condiciones de deshidratación. Diversos reactivos pueden ser adecuados para esta transformación tal como anhídrido trifluoroacético y piridina. Diclorometano puede ser un solvente adecuado para esta reacción, a una temperatura de alrededor de 15 °C durante un período de alrededor de 16 horas.

Las modificaciones de los yodoarenos de la Fórmula AB pueden lograrse con una base adecuada tal como diisopropilamida de litio a una temperatura de alrededor de -78 °C a 25 °C. Luego, se pueden usar muchos electrófilos para obtener un compuesto de la Fórmula Q4, por ejemplo, yodometano durante un período de alrededor de 1 hora. Puede ser necesario un período de alrededor de 16 horas para que se produzca la derivatización.

Esquema VIII

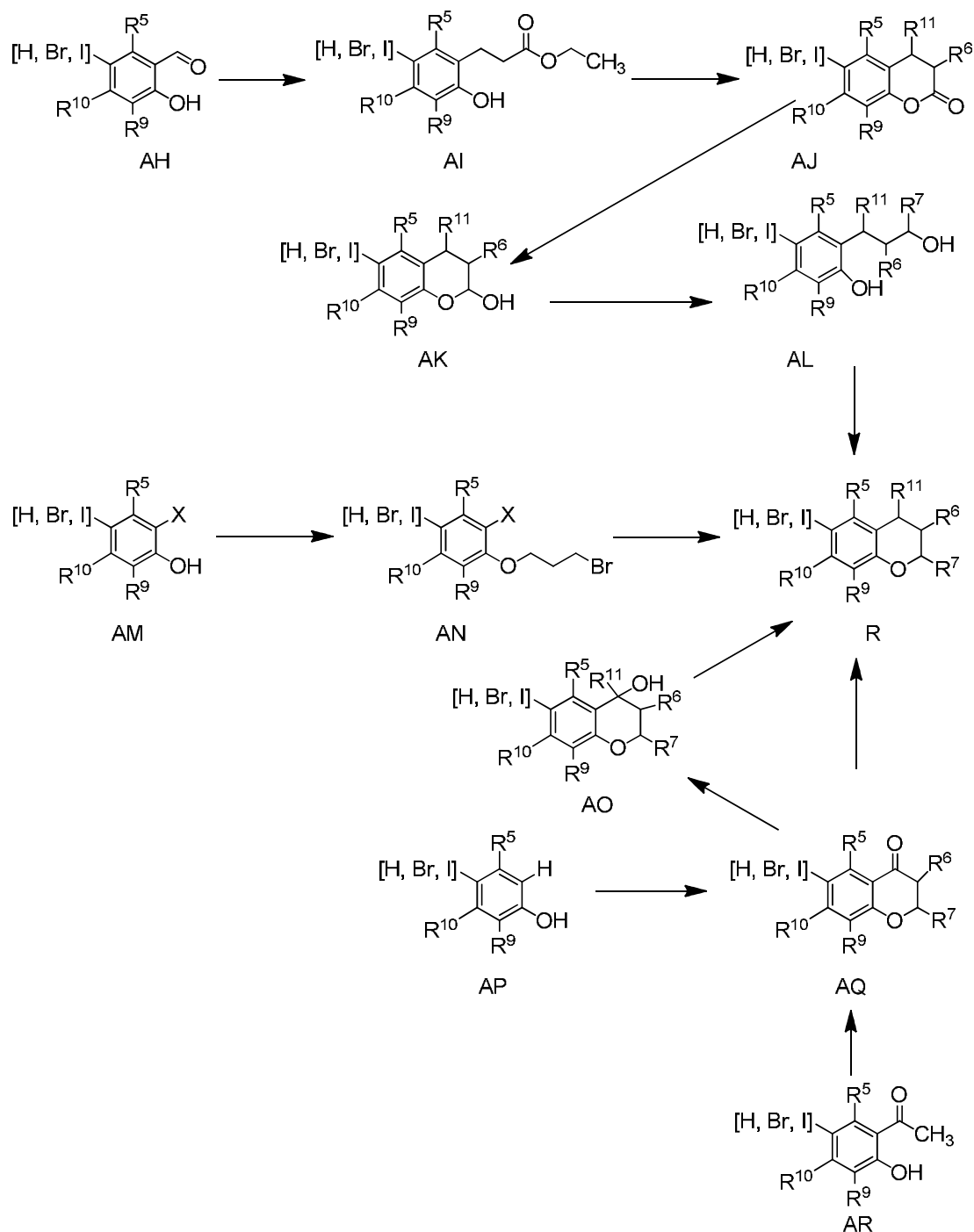


Además, un compuesto de la Fórmula Q5 en donde R' es (C₁-C₄) alquilo o (C₁-C₄) fluoroalquilo puede prepararse a través de vías alternativas, como se muestra en el Esquema VIII. Una sustitución nucleófila de un grupo saliente en un areno tal como el compuesto de la Fórmula AC puede producir un compuesto de la Fórmula AD. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula AD, donde se muestra un éter de arilo, pueden prepararse mediante el uso de un reactivo nucleófilo adecuado tal como metóxido de sodio en metanol. Una temperatura adecuada para la reacción puede ser de alrededor de 25 °C, típicamente durante alrededor de 16 horas. Se puede monodesbromar un compuesto de la Fórmula AD para proporcionar un compuesto de la Fórmula Q5 mediante el uso de diversas condiciones conocidas por las personas del oficio de nivel medio. Como ejemplo, se puede utilizar una base tal *n*-butil-litio con un solvente adecuado tal como dietiléter. Una temperatura de reacción típica para esta reacción puede ser -78 °C durante un período de alrededor de 5 horas.

Alternativamente, se puede preparar un areno de la Fórmula Q₅ a partir de un bromuro de arilo de la Fórmula AE. Por ejemplo, la borilación de un compuesto de la Fórmula AE con una base tal como diisopropilamida de litio puede producir el ácido arilborónico deseado de la Fórmula AF. Esta transformación puede llevarse a cabo en muchos solventes adecuados tales como tetrahidrofurano y dietiléter, pero

preferentemente en metil ter-butil éter. El complejo de litio-arilo puede inactivarse con un electrófilo tal como borato de trimetilo que, tras el tratamiento con un ácido acuoso tal como cloruro de hidrógeno producirá un areno de la Fórmula AF. La temperatura típica para esta reacción puede ser de alrededor de -70 °C a alrededor de 0 °C durante alrededor de un período de 4 horas. Un fenol de la Fórmula AG puede prepararse a través de la hidroxilación de ácidos borónicos de la Fórmula AE mediante el uso de una variedad de reactivos, preferentemente peróxido de hidrógeno. Cuando se usa un solvente, los solventes adecuados incluyen etanol, metanol, *N,N*-dimetilformamida, o preferentemente diclorometano. Las temperaturas adecuadas para dicha reacción están típicamente entre 30 °C y 40 °C. Los tiempos de reacción adecuados son típicamente de alrededor de 16 horas. Los éteres de arilo de la Fórmula Q₅ pueden prepararse de manera conveniente a partir del correspondiente fenol de la Fórmula AG mediante reacción en una variedad de condiciones que incluye alquilación con yodometano en un solvente aprótico y polar adecuado tal como acetona a una temperatura entre alrededor de -10 °C y 30 °C, preferentemente temperatura ambiente, durante alrededor de 16 horas con la adición de una base inorgánica tal como carbonato de potasio. Será evidente para las personas del oficio de nivel medio que existen otras formas de efectuar esta transformación además de las descritas.

Esquema IX



Hay una gran variedad de enfoques que las personas del oficio de nivel medio pueden seguir para elaborar los compuestos de la Fórmula R, como se muestra en el Esquema IX en donde X representa halo. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula AH puede hacerse reaccionar con etil (trifenil- λ^5 -fosfaniliden)acetato en un solvente adecuado tal como diclorometano para producir un prop-2-enoato de ariletilo. Una temperatura típica para esta transformación puede ser de alrededor de 25 °C durante

un período de 16 horas. El alqueno resultante se puede reducir con un catalizador como tal como hexahidrato de níquel(II) en combinación con borohidruro de sodio para producir un compuesto de la Fórmula AI. Se puede utilizar una variedad de solventes o combinación de solventes, pero se prefiere una mezcla de tetrahidrofurano y metanol. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de alrededor de 0 °C durante un período de alrededor de 1 hora. Una condensación catalizada por ácido, con un ácido tal como ácido *p*-toluenosulfónico, de un fenol de la Fórmula AI puede producir un compuesto de la Fórmula AJ. Un tiempo de reacción típico puede ser de 16 horas a una temperatura adecuada de alrededor de 130 °C. Un compuesto de la Fórmula AK puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula AJ con un reactivo reductor tal como hidruro de diisobutilaluminio. Un solvente adecuado para esta transformación puede ser diclorometano durante un período de alrededor de 3 horas. Las temperaturas adecuadas para la reacción están entre alrededor de -78 °C y 0 °C, preferentemente alrededor de -78 °C.

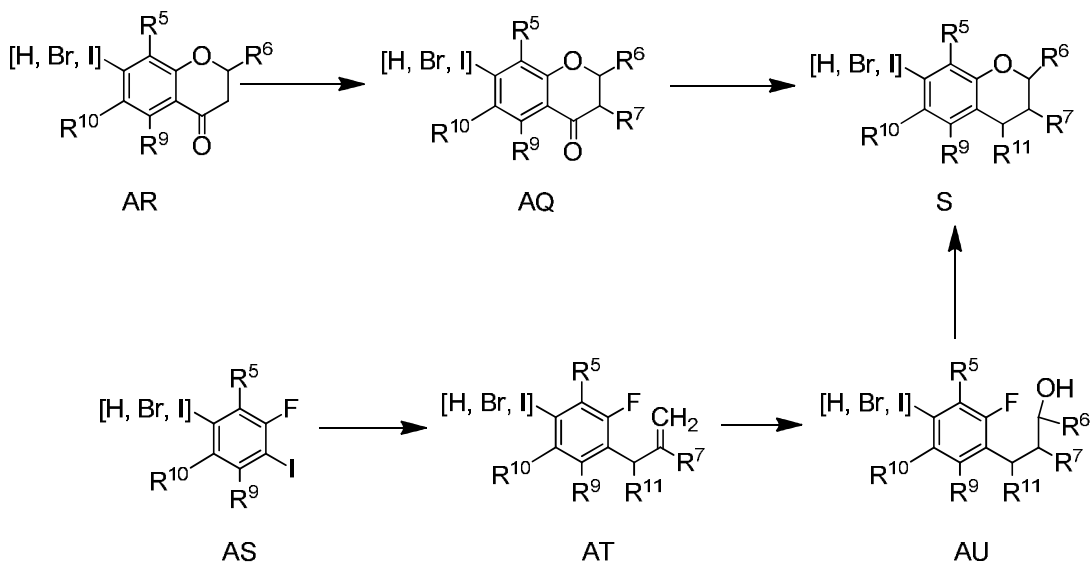
Para los compuestos de la fórmula AK, se puede llevar a cabo una derivatización adicional mediante la adición de agentes alquilantes que incluyen, entre otros, bromuro de metilmagnesio en un solvente aprótico adecuado tal como dietiléter para producir un diol de la Fórmula AL. Las temperaturas adecuadas para la reacción están entre alrededor de 0 °C y 25 °C, preferentemente alrededor de 0 °C. Los tiempos de reacción son de alrededor de 3 a alrededor de 16 horas, típicamente alrededor de 3 horas. Una deshidratación mediada por ácido de un compuesto de la Fórmula AL puede producir por último un compuesto de la Fórmula R. Un ejemplo de una combinación de reactivos que puede utilizarse para esta reacción es una mezcla de ácido sulfúrico y ácido acético. Típicamente, la reacción puede llevarse a cabo durante un período de alrededor de 3 horas a una temperatura adecuada de alrededor de 100 °C.

Un método adicional para obtener compuestos de la Fórmula R puede provenir de un compuesto de la Fórmula AM. Como ejemplo, alquilación de un fenol de la Fórmula AM con un electrófilo tal como 1,3-dibromopropan en un solvente adecuado tal como acetonitrilo puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio. Una temperatura adecuada para esta derivatización puede ser alrededor de 80 °C durante un período de 16 horas. Un compuesto de la Fórmula R puede prepararse a partir de un compuesto de la Fórmula AN. Esta transformación puede producirse mediante el uso de una base tal como *n*-butil-litio. Esta reacción puede continuar sobre una variedad de solventes apróticos tal como

metil ter-butil éter, dietiléter 2-metiltetrahidrofurano, o preferentemente tetrahidrofurano. La reacción puede producir un compuesto de la Fórmula R durante un período de 2 a alrededor de 16 horas a una temperatura de alrededor de -78 °C a alrededor de temperatura ambiente. Alternativamente, se puede utilizar un compuesto de la Fórmula AP para sintetizar un compuesto de la Fórmula R. Un compuesto de la Fórmula AQ puede prepararse al tratar un compuesto de la Fórmula AP con un reactivo tal como ácido (2E)-but-2-enoico en presencia de un ácido tal como ácido metanosulfónico. La reacción puede continuar a una temperatura de alrededor de 100 °C durante un período de alrededor de 16 horas. La reducción de un compuesto de la Fórmula AQ puede llevarse a cabo mediante un organosilano tal como trietilsilano en condiciones ácidas. Típicamente, se puede usar ácido trifluoroacético. Una temperatura adecuada para ejecutar la reacción es de alrededor de 25 °C durante un período de alrededor de 3 días.

Una condensación promovida por bases de un compuesto de la Fórmula AR con el aldehído adecuado puede producir un compuesto de la Fórmula AQ. Típicamente, se puede utilizar pirrolidina para esta transformación en un solvente prático adecuado tal como etanol. La temperatura de la reacción puede variar de alrededor de 20 °C a alrededor de 70 °C durante un período de alrededor de 3 horas. Un compuesto de la Fórmula R puede obtenerse después de una reducción de un compuesto de la Fórmula AQ en condiciones de reacción similares como se describió anteriormente mediante el uso de un reactivo de organosilano tal como trietilsilano y un ácido tal como ácido trifluoroacético. El compuesto de la Fórmula AQ puede derivatizarse adicionalmente tras el tratamiento con reactivos alquilantes tal como bromuro de metilmagnesio en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano para producir los compuestos de la Fórmula AO. Se puede utilizar cloruro de cerio(III) para facilitar esta transformación, que puede lograrse a una temperatura de alrededor de -50 °C a alrededor de 25 °C durante un período de alrededor de 16 horas. Una deshidratación reductora de un compuesto de la Fórmula AO puede producir por último un compuesto de la Fórmula R tras el tratamiento con un reactivo tal como trietilsilano en combinación con eterato dietílico de trifluoruro de boro. Una temperatura de reacción típica puede ser de alrededor de 0 °C durante un período de 30 minutos.

Esquema X



Los compuestos de la Fórmula AR además pueden elaborarse antes de un acoplamiento de Suzuki a través de una variedad de métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Tales transformaciones incluyen, entre otros, los ejemplos mostrados en el Esquema X. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula AR pueden derivatizarse en la posición alfa de la cetona a través de una variedad de métodos. Como ejemplo, se puede iniciar una alquilación en la posición alfa a la cetona mediante la formación de enolato con una combinación de reactivos tales como diisopropilamida de litio y triamida *N,N,N',N',N'',N''*-hexametilfosfórica. Se puede utilizar una variedad de solventes apróticos polares adecuados tales como dietiléter o preferentemente tetrahidrofurano. Las temperaturas adecuadas para la reacción están entre alrededor de -78 °C y 0 °C. La adición de un electrófilo puede producir un compuesto de la Fórmula AQ después de un tiempo de reacción típico de alrededor de 4 horas en total. Se puede llevar a cabo una reducción del carbonilo en un compuesto de la Fórmula AQ para producir un compuesto de la Fórmula S mediante el uso de un organosilano tal como trietilsilano en condiciones ácidas. Típicamente, se puede usar ácido trifluoroacético. Una temperatura adecuada para ejecutar la reacción es de alrededor de 50 °C durante un período de alrededor de 16 horas. Será evidente para las personas del oficio de nivel medio que muchos de estos derivados pueden ser adecuados para manipulación adicional para acceder a compuestos adicionales de la Fórmula S.

De manera similar, derivatización de un compuesto de la Fórmula AS también puede producir los compuestos de la Fórmula S. Por ejemplo, un intercambio de

metal-halógeno de un compuesto de la Fórmula AS con un reactivo adecuado tal como cloruro de (propan-2-il) magnesio en un solvente aprótico adecuado tal como tetrahydrofurano, puede ir seguida de reacción con un electrófilo en presencia de yoduro de cobre (I) para producir un compuesto de la Fórmula AT. Se pueden utilizar diversos electrófilos para transformaciones similares conocidas por las personas del oficio de nivel medio, como ejemplo, el uso de 3-bromo-2-metilprop-1-eno puede producir un compuesto de la Fórmula AT a una temperatura típica de alrededor de -20 °C a alrededor de 25 °C. La reacción puede requerir un período de alrededor de 16 horas. Una hidrobioración-oxidación de un compuesto de la Fórmula AT puede producir un compuesto de la Fórmula AU. Se pueden utilizar muchos reactivos para lograr la transformación mencionada anteriormente; como ejemplo el uso de borano en tetrahydrofurano junto con el uso de hidróxido de sodio y peróxido de hidrógeno puede producir un compuesto de la Fórmula AU. Una temperatura de reacción típica puede ser de alrededor de 0 °C a alrededor de 60 °C en un enfoque por etapas durante un período de alrededor de 4 horas. Una sustitución aromática nucleófila intramolecular de un compuesto de la Fórmula AU puede producir un compuesto de la Fórmula S. Como ejemplo, el uso de hidruro de sodio con un compuesto de la Fórmula AU en una variedad de solventes conocidos por las personas del oficio de nivel medio, pero preferentemente una mezcla de tolueno y *N,N*-dimetilformamida puede producir un compuesto de la Fórmula S. Las temperaturas adecuadas para ejecutar la reacción están entre alrededor de 0 °C y temperatura ambiente. Los tiempos de reacción adecuados son de alrededor de 16 horas. Será evidente para las personas del oficio de nivel medio que muchos de estos derivados pueden ser adecuados para manipulación adicional para acceder a compuestos adicionales de la Fórmula S.

Los materiales de inicio y los reactivos para los compuestos de la Fórmula I o IA descritos anteriormente también están ampliamente disponibles, o las personas del oficio de nivel medio los pueden sintetizar con facilidad a través de métodos convencionales de síntesis orgánica. Por ejemplo, varios de los compuestos que se usan en la presente se refieren o derivan de compuestos en los que hay un gran interés científico y necesidad comercial y, en consecuencia, varios de esos compuestos están disponibles en el comercio o se informan en la literatura o se pueden preparar fácilmente de otras sustancias disponibles mediante métodos que se informan en la literatura.

Esta solicitud también se refiere a composiciones farmacéuticas que tienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable

desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto y un portador, vehículo o diluyente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar junto con otros agentes farmacéuticos (por ejemplo, agentes antiateroescleróticos y antitrombóticos) para el tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas en la presente. Esta solicitud se refiere a una composiciones de combinación farmacéutica que incluyen: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que tiene:

un primer compuesto, en donde dicho primer compuesto es un compuesto de cualquiera de la Fórmula I, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto;

un segundo compuesto, en donde dicho segundo compuesto es un agente de tratamiento para la enfermedad renal, un agente contra la obesidad; un agente de tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica, un agente de tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico o un agente de tratamiento contra la insuficiencia cardíaca y

un portador, vehículo o diluyente farmacéuticos.

En una forma de realización, dicho agente de tratamiento para la enfermedad renal es útil para tratar enfermedad renal aguda y/o crónica.

En una forma de realización, dicho agente de tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica o agente de tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico es un inhibidor de ACC, un inhibidor de KHK, un inhibidor de DGAT-2, un agonista de FXR, un agonista de GLP-1R, metformina, análogos de incretina o un modulador del receptor de incretina.

En otra forma de realización, dicho agente contra la obesidad es un inhibidor de SGLT-2, metformina, análogos de incretina, un modulador del receptor de incretina, un inhibidor de DPP-4 o un agonista de PPAR.

En otra forma de realización, dicho agente contra la obesidad es metformina, sitagliptina y ertugliflozina. En otra forma de realización, dicho agente contra la insuficiencia cardíaca es un inhibidor de ACE, un bloqueador de los receptores de angiotensina, un inhibidor de neprilisina del receptor de angiotensina, un bloqueador de los receptores beta adrenérgicos, un bloqueador de los canales de calcio o un vasodilatador.

AGENTES DE COMBINACIÓN

Los compuestos se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. "Administrado en combinación" o "tratamiento

conjunto" se refiere a que un compuesto y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran de manera concurrente al mamífero bajo tratamiento. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse en el mismo momento o en forma secuencial en cualquier orden, en diferentes puntos temporales. Por ello, cada componente se puede administrar por separado, pero lo suficientemente cerca en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico deseado. Las frases "administración concurrente", "coadministración", "administración simultánea" y "administrado simultáneamente" significan que los compuestos se administran en combinación. Por ello, los métodos de prevención y tratamiento descritos en la presente incluyen el uso de agentes de combinación.

Los agentes de combinación se administran a un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad de un compuesto de la Fórmula I que, cuando se administra solo o en combinación con un agente terapéutico adicional a un mamífero, es eficaz para tratar la enfermedad/afección deseada (por ejemplo, NASH, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal o diabetes).

Dada la actividad de NASH/NAFLD de los compuestos de esta invención, pueden coadministrarse con otros agentes para el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y/o enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y enfermedades/afecciones asociadas, tal como Orlistat, TZD y otros agentes sensibilizantes a la insulina, análogos de FGF21, metformina, ésteres etílicos del ácido omega-3 (por ejemplo, Lovaza), fibratos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, NK-104 (también denominado itavastatina, nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también denominado rosuvastatina, atavastatina o visastatina)), ezetimiba, inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) (por ejemplo, evolocumab, alirocumab), Probucol, ácido ursodesoxicólico, agonistas de TGR5, agonistas de FXR, vitamina E, betaína, pentoxifilina, antagonistas de CB1, carnitina, *N*-acetilcisteína, glutatión reducido, lorcaserina, la combinación de naltrexona con bupropión, inhibidores de SGLT2 (que incluyen dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, tofogliflozina, ertugliflozina, ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 y LX4211, así como aquellos en WO2010023594), fentermina, topiramato, agonistas del receptor GLP-1, agonistas del receptor GIP, agonistas duales del receptor GLP-1/receptor de glucagón (es decir, OPK88003, MEDI0382, JNJ-64565111, NN9277, BI 456906), agonistas duales del receptor GLP-1/receptor GIP (es decir, tirzepatida(LY3298176),

NN9423), bloqueadores de los receptores de angiotensina, un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), un inhibidor de la diacilglicerol O-aciltransferasa 1(DGAT-1), tales como los descritos en WO09016462 o WO2010086820, AZD7687 o LCQ908, un inhibidor de la diacilglicerol O-aciltransferasa 2 (DGAT-2), un inhibidor de PNPLA3, un análogo de FGF21, un análogo de FGF19, un agonista de PPAR, un agonista de FXR, un activador de AMPK, un inhibidor de SCD1 o un inhibidor de MPO.

Los agonistas del receptor de GLP-1 de ejemplo incluyen liraglutida, albiglutida, exenatida, albiglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, HM15211, LY3298176, Medi-0382, NN-9924, TTP-054, TTP-273, efpeglenatida, los descritos en WO2018109607, y los descritos en PCT/IB2019/054867, presentada el 11 de junio de 2019, que incluye los siguientes:

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluoro-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluoro-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-3-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-5-ilmetil)-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-fluoro-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluoro-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-7-fluoro-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2S)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2R)-2-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2R)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2R)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(1-etil-1H-imidazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2S)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[(2R)-2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico;

ácido 2-({4-[2-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il]piperidin-1-il}metil)-1-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico, DIAST-X2; y

ácido 2-[(4-{6-[(4-ciano-2-fluorobenzil)oxi]piridin-2-il}piperidin-1-il)metil]-1-[(2S)-

oxetan-2-ilmetil]-1H-benzimidazol-6-carboxílico, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

Los inhibidores de ACC de ejemplo incluyen ácido 4-(4-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-metoxipiridin-2-il)benzoico y firsocostat (GS-0976) y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

Los agonistas de FXR de ejemplo incluyen tropifexor (ácido 2-[(1R,3R,5S)-3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico); cilofexor (GS-9674); ácido obeticolico; LY2562175; Met409; TERN-101 y EDP-305 y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

Los inhibidores de DGAT2 de ejemplo incluyen (S)-2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-(tetrahydrofuran-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

2-(5-((3-etoxi-5-fluoropiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-((3R,4S)-4-fluoropiperidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

2-(5-((3-etoxi-5-fluoropiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-((3S,5S)-5-fluoropiperidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-((3R,4S)-4-fluoropiperidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-((3R,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida;

2-(5-((3-etoxi-5-fluoropiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-((3R,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida; y

2-(5-((3-etoxipiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-N-((3S,5S)-5-fluoropiperidin-3-il)pirimidin-5-carboxamida, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta.

Los inhibidores de KHK de ejemplo incluyen ácido [(1R,5S,6R)-3-{2-[(2S)-2-metilazetidin-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il}-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]acético y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

Dada la actividad contra la diabetes de los compuestos de esta invención pueden coadministrarse con otros agentes contra la obesidad. Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, metformina, agonistas del receptor de GLP-1 (descritos anteriormente en la presente), un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa (ACC) (descrito anteriormente en la presente), inhibidores de SGLT2 (descritos anteriormente en la presente), inhibidores de monoacilglicerol O-aciltransferasa, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE)-10, activadores de AMPK, sulfonilureas (por

ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida y tolbutamida), meglitinidas, inhibidores de α -amilasa (por ejemplo, tendamistat, trestatina y AL-3688), un inhibidor de α -glucósido hidrolasa (por ejemplo, acarbosa), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q y salbostatina), agonistas de PPAR γ (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona y rosiglitazona), agonistas de PPAR α/γ (por ejemplo, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) (por ejemplo, trodusquemina, extracto hirtiosal y compuestos divulgados por Zhang, S. *et al.*, Drug Discovery Today, 12[9/10], 373-381 [2007]), activadores de SIRT-1 (por ejemplo, resveratrol, GSK2245840 o GSK184072), inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, los de WO2005116014, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina), secretagogos de insulina, inhibidores de oxidación de ácidos grasos, antagonistas de A2, inhibidores de quinasa del terminal amino c-jun (JNK), activadores de glucoquinasa (GKa), tales como los descritos en WO2010103437, WO201010343f8, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 o GKM-001, insulina, miméticos de insulina, inhibidores de glucógeno fosforilasa (por ejemplo, GSK1362885), agonistas del receptor de VPAC2, moduladores del receptor de glucagón, tales como los descritos en Demong, D.E. *et al.*, Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137, moduladores de GPR119, particularmente agonistas, tales como los descritos en WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. *et al.*, in Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 (por ejemplo, MBX-2982, GSK1292263, APD597 y PSN821), derivados o análogos de FGF21, tales como los descritos en Kharitononkov, A. *et al.*, Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10(4)359-364, moduladores del receptor de TGR5 (también denominado GPBAR1), particularmente agonistas, tales como los descritos en Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10(4), 386-396 e INT777, agonistas de GPR40, tales como los descritos en Medina, J.C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85, incluso, entre otros, TAK-875, moduladores de GPR120, particularmente agonistas, activadores del receptor de ácido nicotínico de alta afinidad (HM74A) e inhibidores de SGLT1, tales como GSK1614235. Otro listado representativo de agentes antidiabéticos que pueden combinarse con los compuestos de esta solicitud puede encontrarse, por ejemplo, de

la página 28, línea 35, a la página 30, línea 19, de WO2011005611.

Otros agentes antidiabéticos podrían incluir inhibidores o moduladores de las enzimas carnitina palmitoil transferasa, inhibidores de fructosa 1,6-difosfatasa, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores del receptor de mineralocorticoide, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2 y/o CCR5, inhibidores de las isoformas de PKC (por ejemplo, PKC α , PKC β , PKC γ), inhibidores de sintetasa de ácidos grasos, inhibidores de serina palmitoil transferasa, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína de fijación al retinol 4, receptor de glucocorticoide, receptores de somatostatina (por ejemplo, SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5), inhibidores o moduladores de PDHK2 o PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de la familia de IL1, incluso IL1beta, y moduladores de RXRalfa. Además, los agentes antidiabéticos adecuados incluyen los mecanismos enumerados por Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51.

Dada la actividad contra la insuficiencia cardíaca de los compuestos de esta solicitud, estos pueden coadministrarse con otros agentes contra la insuficiencia cardíaca tales como inhibidores de ACE (por ejemplo, captoprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, perindoprilo, quinaprilo, ramiprilo, trandolaprilo), bloqueadores del receptor de angiotensina II (por ejemplo, candesartán, losartán, valsartán), inhibidores de neprilisina receptor de angiotensina (sacubitril/valsartán), bloqueador del canal I_f ivabradina, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos (por ejemplo, bisoprolol, succinato de metoprolol, carvedilol), inhibidores de SGLT2, antagonistas de aldosterona (por ejemplo, espironolactona, eplerenona), activador de la miosina cardíaca (por ejemplo, omecamtiv mecarbil), estimulador de la guanilato ciclasa (por ejemplo, vericiguat), inhibidor de la miosina cardíaca (por ejemplo, mavacamten), activador de SERCA2a (por ejemplo, istaroxima), hidralazina y dinitrato de isosorbida, diuréticos (por ejemplo, furosemida, bumetanida, torsemida, clorotiazida, amilorida, hidroclorotiazida, indapamida, metolazona, triamtereno) o digoxina.

Los compuestos de la Fórmula I también pueden usarse en combinación con agentes hipertensivos, y las personas del oficio de nivel medio pueden determinar con facilidad tal actividad contra la hipertensión de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo, mediciones de presión sanguínea). Los ejemplos de agentes hipertensivos adecuados incluyen bloqueadores alfa-adrenérgicos; bloqueadores beta-adrenérgicos; bloqueadores del canal de calcio (por ejemplo, diltiazem, verapamil, nifedipina y amlodipina); vasodilatadores (por ejemplo, hidralazina), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida,

metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benztiiazida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, torsemida, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida, espironolactona); inhibidores de renina; inhibidores de ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); antagonistas del receptor de AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán); antagonistas del receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrsentán y los compuestos divulgados en las patentes estadounidenses N.º 5.612.359 y 6.043.265); antagonista doble de ET/AII (por ejemplo, los compuestos divulgados en WO 00/01389); inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE) (por ejemplo, gemopatrilat y nitratos). Un agente antianginoso de ejemplo es ivabradina.

Los ejemplos de bloqueadores del canal de calcio adecuados (tipo L o tipo T) incluyen diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mibefradil.

Los ejemplos de glucósidos cardíacos adecuados incluyen los glucósidos digitálicos y ouabaína.

En una forma de realización, un compuesto de la Fórmula I se puede coadministrar con uno o más diuréticos. Los ejemplos de diuréticos adecuados incluyen (a) diuréticos de bucle, tales como furosemida (tal como LASIX™), torsemida (tal como DEMADDEX™), bumetanida (tal como BUMEX™) y ácido etacrínico (tal como EDECRIN™); (b) diuréticos tipo tiazida, tales como clorotiazida (tales como DIURIL™, ESIDRIX™ o HYDRODIURIL™), hidroclorotiazida (tales como MICROZIDE™ u ORETIC™), benztiiazida, hidroflumetiazida (tal como SALURON™), bendroflumetiazida, meticlortiazida, politiazida, triclormetiazida e indapamida (tal como LOZOL™); (c) diuréticos tipo ftalimidina, tales como clortalidona (tal como HYGROTON™) y metolazona (tal como ZAROXOLYN™); (d) diuréticos tipo quinazolina, tales como quinetazona; y (e) diuréticos moderadores de potasio, tales como triamtereno (tal como DYRENIUM™) y amilorida (tales como MIDAMOR™ o MODURETIC™).

En otra forma de realización, un compuesto de la Fórmula I puede coadministrarse con un diurético de bucle. En aun otra forma de realización, el diurético de bucle se selecciona de furosemida y torsemida. Aun en otra forma de realización, uno o más compuestos de la Fórmula I se pueden coadministrar con furosemida. Aun en otra forma de realización, uno o más compuestos de la Fórmula I se pueden coadministrar con torsemida que, opcionalmente, puede ser una forma de liberación controlada o modificada de torsemida.

En otra forma de realización, un compuesto de la Fórmula I se puede coadministrar con un diurético tipo tiazida. Aun en otra forma de realización, el diurético tipo tiazida se selecciona del grupo que consiste en clorotiazida e hidroclorotiazida. Aun en otra forma de realización, uno o más compuestos de la Fórmula I se pueden coadministrar con clorotiazida. Aun en otra forma de realización, uno o más compuestos de la Fórmula I se pueden coadministrar con hidroclorotiazida.

En otra forma de realización, uno o más compuestos de la Fórmula I se pueden coadministrar con un diurético tipo ftalimidina. Aun en otra forma de realización, el diurético tipo ftalimidina es clortalidona.

Los ejemplos de antagonistas del receptor de mineralocorticoide adecuados incluyen espironolactona y eplerenona.

Los ejemplos de inhibidores de fosfodiesterasa adecuados incluyen: inhibidores de PDE III (tales como cilostazol); e inhibidores de PDE V (tales como sildenafil).

Las personas del oficio de nivel medio reconocerán que los compuestos de la presente invención también se pueden usar junto con otros tratamientos cardiovasculares o cerebrovasculares que incluyen intervención coronaria percutánea (PCI), colocación de *stents* (*stenting*), *stents* eluyentes de fármacos, tratamiento con células madres y dispositivos médicos, tales como implante de marcapasos, desfibriladores o tratamiento de resincronización cardíaca.

Los compuestos de la Fórmula también se pueden utilizar en combinación fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedad renal crónica que incluye aglutinantes de fosfato (por ejemplo, oxihidróxido de sucroférico, sevelamer, acetato de calcio), bicarbonato de sodio, agentes estimulantes de la eritropoyetina, agentes de hierro orales o intravenosos (por ejemplo, sacarosa de hierro, carboximaltosa férrica, ferumoxitol), aglutinantes de potasio, calcitriol o inhibidores de SGLT2 (por ejemplo, dapagliflozina, empagliflozina u otros inhibidores de SGLT2 enumerados en la presente).

En particular, cuando se administran como una sola dosis unitaria, es posible que se produzca una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por ello, cuando un compuesto de la Fórmula I y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola unidad de dosis, se pueden formular de manera que, aunque los ingredientes activos se combinan en una sola unidad de dosis, el contacto físico entre los ingredientes activos se minimice (es decir, se reduzca). Por ejemplo, un ingrediente activo puede tener un recubrimiento entérico. Mediante el recubrimiento

entérico de los ingredientes activos, no solo es posible minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino también controlar la liberación de uno de estos componentes en el tubo gastrointestinal, de manera que uno de estos componentes no se libere en el estómago, sino en los intestinos. Uno de los ingredientes activos también puede recubrirse con un material que produzca una liberación sostenida a lo largo del tracto gastrointestinal y también minimice el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede tener un recubrimiento entérico adicional, de manera que la liberación de este componente se produzca solo en el intestino. Aun otro método implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un componente está recubierto con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también está recubierto con un polímero, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) con un bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados conocidos en el estado de la técnica, a fin de separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento de polímero sirve para formar una barrera adicional contra la interacción con el otro componente.

Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación, ya sea que se administren en una sola forma de dosis o en formas separadas pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio después de analizar la presente divulgación.

Para el tratamiento conjunto, tanto los compuestos de la presente invención como los demás tratamientos farmacológicos se administran a mamíferos (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres) mediante métodos convencionales.

Los compuestos de las Fórmulas I de la presente invención, sus profármacos y las sales de estos compuestos y profármacos están adaptados para uso terapéutico como agentes que inhiben y/o degradan BCKDK en mamíferos, en particular en seres humanos, y por ello, son útiles para el tratamiento de diversas afecciones (por ejemplo, las descritas en la presente) en las que está involucrada esta acción.

Las enfermedades/condiciones que pueden tratarse con los compuestos de la Fórmula I incluyen, entre otras, NASH/NAFLD, diabetes, enfermedad renal, e insuficiencia cardíaca y enfermedades/afecciones asociadas.

En particular, la inhibición y/o degradación de BCKDK está asociada con NASH/NAFLD y enfermedades/afecciones asociadas debido a que se observaron mayores niveles de BCAA en muestras de NASH humana (Lake AD, Novak P, Shipkova P, Aranibar N, Robertson DG, Reily MD, Lehman-McKeeman LD,

Vaillancourt RR, Cherrington NJ: Branched chain amino acid metabolism profiles in progressive human nonalcoholic fatty liver disease. *Amino Acids* 2015, 47:603-15). También se observaron niveles reducidos de mRNA de PPM1K y mayores niveles de proteína BCKDK en NASH humana (Lake AD, Novak P, Shipkova P, Aranibar N, Robertson DG, Reily MD, Lehman-McKeeman LD, Vaillancourt RR, Cherrington NJ: Branched chain amino acid metabolism profiles in progressive human nonalcoholic fatty liver disease. *Amino Acids* 2015, 47:603-15). El tratamiento de ratones o ratas obesos con un inhibidor y/o degradador de BCKDK redujo la esteatosis hepática y el contenido de triglicéridos, y la sobreexpresión de PPM1K en ratas redujo el contenido de triglicéridos hepáticos (White PJ, McGarrah RW, Grimsrud PA, Tso SC, Yang WH, Haldeman JM, Grenier-Larouche T, An J, Lapworth AL, Astapova I, Hannou SA, George T, Arlotto M, Olson LB, Lai M, Zhang GF, Ilkayeva O, Herman MA, Wynn RM, Chuang DT, Newgard CB: The BCKDH Kinase and Phosphatase Integrate BCAA and Lipid Metabolism via Regulation of ATP-Citrate Lyase. *Cell Metab* 2018, 27(6), 1281-1293). Además, la aprobación condicional reconocida por la autoridad reguladora para los estudios de fase III en NASH se basa en marcadores sustitutos histológicos obtenidos mediante biopsia hepática. Estos sustitutos generalmente aceptados son i) resolución de NASH sin empeoramiento de la fibrosis (es decir, un aumento numérico en la etapa de fibrosis); ii) una reducción de una o más etapas en la fibrosis sin empeoramiento de NASH. Los detalles se pueden encontrar en: Ratzliff, A critical review of endpoints for non-cirrhotic NASH therapeutic trials, *Journal of Hepatology*, 2018, 68. 353-361, y las referencias allí.

En consecuencia, debido a la correlación positiva entre la activación de BCKDK con el desarrollo de NASH/NAFLD y enfermedades/afecciones asociadas, los compuestos de la Fórmula I de esta invención, sus profármacos y las sales de tales compuestos y profármacos, en virtud de su acción farmacológica son útiles para la prevención, interrupción y/o regresión debido a hígado graso, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica con fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica con cirrosis, o esteatohepatitis no alcohólica con cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Además, el aumento de BCKDK está asociado con insuficiencia cardíaca y enfermedades/afecciones asociadas debido a que se ha observado un aumento de BCKA en corazones de pacientes con insuficiencia cardíaca. (Sun H, Olson KC, Gao C, Prosdocimo DA, Zhou M, Wang Z, Jeyaraj D, Youn JY, Ren S, Liu Y, Rau CD, Shah S, Ilkayeva O, Gui WJ, Williams NS, Wynn RM, Newgard CB, Cai H, Xiao X, Chuang

DT, Schulze PC, Lynch C, Jain MK, Wang Y: Catabolic Defect of Branched-Chain Amino Acids Promotes Heart Failure. *Circulation* 2016, 133:2038-49.)

En la insuficiencia cardíaca, la fosfatasa reguladora que activa BCKDH (PPM1K) se regula de manera descendente, y BCKDK se regula de manera ascendente; por lo tanto, es probable que el catabolismo de BCAA se vea afectado en la insuficiencia cardíaca. (Sun H, Olson KC, Gao C, Prosdocimo DA, Zhou M, Wang Z, Jeyaraj D, Youn JY, Ren S, Liu Y, Rau CD, Shah S, Ilkayeva O, Gui WJ, William NS, Wynn RM, Newgard CB, Cai H, Xiao X, Chuang DT, Schulze PC, Lynch C, Jain MK, Wang Y: Catabolic Defect of Branched-Chain Amino Acids Promotes Heart Failure. *Circulation* 2016, 133:2038-49.)

Tanto BCKDH como BCKDK se expresan de manera ubicua; sin embargo, la fosfatasa reguladora PPM1K, que desfosforila BCKDH, se expresa más en el tejido cardíaco. Los ratones que carecen de PPM1K desarrollan insuficiencia cardíaca inducida por el envejecimiento y ha empeorado su función cardíaca cuando se someten a un modelo de insuficiencia cardíaca con constricción aórtica transversal (TAC). (Sun H, Olson KC, Gao C, Prosdocimo DA, Zhou M, Wang Z, Jeyaraj D, Youn JY, Ren S, Liu Y, Rau CD, Shah S, Ilkayeva O, Gui WJ, William NS, Wynn RM, Newgard CB, Cai H, Xiao X, Chuang DT, Schulze PC, Lynch C, Jain MK, Wang Y: Catabolic Defect of Branched-Chain Amino Acids Promotes Heart Failure. *Circulation* 2016, 133:2038-49.)

El uso de un inhibidor y/o degradador de BCKDK mejoró la función cardíaca en tres modelos preclínicos de insuficiencia cardíaca diferentes (TAC, ligadura de la arteria descendente anterior izquierda/infarto de miocardio e isquemia/reperusión). (Sun H, Olson KC, Gao C, Prosdocimo DA, Zhou M, Wang Z, Jeyaraj D, Youn JY, Ren S, Liu Y, Rau CD, Shah S, Ilkayeva O, Gui WJ, William NS, Wynn RM, Newgard CB, Cai H, Xiao X, Chuang DT, Schulze PC, Lynch C, Jain MK, Wang Y: Catabolic Defect of Branched-Chain Amino Acids Promotes Heart Failure. *Circulation* 2016, 133:2038-49; Wang W, Zhang F, Xia Y, Zhao S, Yan W, Wang H, Lee Y, Li C, Zhang L, Lian K, Gao E, Cheng H, Tao L: Defective branched chain amino acid catabolism contributes to cardiac dysfunction and remodeling following myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016, 311:H1160-H9; Li T, Zhang Z, Kolwicz SC, Jr., Abell L, Roe ND, Kim M, Zhou B, Cao Y, Ritterhoff J, Gu H, Raftery D, Sun H, Tian R: Defective Branched-Chain Amino Acid Catabolism Disrupts Glucose Metabolism and Sensitizes the Heart to Ischemia-Reperfusion Injury. *Cell Metab* 2017, 25:374-85.)

Por lo tanto, inhibir y/o degradar BCKDK en tejido cardíaco o periférico debe

demostrar beneficios para la enfermedad metabólica y la función cardíaca.

En consecuencia, debido a la correlación positiva entre la activación de BCKDK con el desarrollo de la insuficiencia cardíaca y enfermedades/afecciones asociadas, los compuestos de la Fórmula I, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos, en virtud de la acción farmacológica son útiles para la prevención, interrupción y/o regresión, que incluye reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización debido a insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca con síntomas de clase I-IV de la New York Heart Association, insuficiencia cardíaca con función ventricular izquierda reducida (HF-rEF), insuficiencia cardíaca con función ventricular izquierda preservada (HF-pEF), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de rango medio (HF-mrEF), angina inestable, enfermedad arterial periférica, hipertensión pulmonar, vasculitis o en donde el mamífero experimentó un infarto de miocardio (prevención secundaria (2.º infarto de miocardio)).

Además, el catabolismo de BCAA reducido se asocia con la diabetes y con enfermedades/afecciones relacionadas debido a que el BCAA plasmático se regula de manera ascendente en pacientes con niveles elevados de glucosa en ayunas, y un aumento de una desviación estándar en las concentraciones de BCAA en el plasma aumenta la probabilidad de desarrollar diabetes en más de 50 %. (Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, Lewis GD, Fox CS, Jacques PF, Fernandez C, O'Donnell CJ, Carr SA, Mootha VK, Florez JC, Souza A, Melander O, Clish CB, Gerszten RE: Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med* 2011, 17:448-53; Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, Haqq AM, Shah SH, Arlotto M, Slentz CA, Rochon J, Gallup D, Ilkayeva O, Wenner BR, Yancy WS, Jr., Eisenson H, Musante G, Surwit RS, Millington DS, Butler MD, Svetkey LP: A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab* 2009, 9:311-26; Menni C, Fauman E, Erte I, Perry JR, Kastenmuller G, Shin SY, Petersen AK, Hyde C, Psatha M, Ward KJ, Yuan W, Milburn M, Palmer CN, Frayling TM, Trimmer J, Bell JT, Gieger C, Mohnen RP, Brosnan MJ, Suhre K, Soranzo N, Spector TD: Biomarkers for type 2 diabetes and impaired fasting glucose using a nontargeted metabolomics approach. *Diabetes* 2013, 62:4270-6; White PJ, McGarrah RW, Grimsrud PA, Tso SC, Yang WH, Haldeman JM, Grenier-Larouche T, An J, Lapworth AL, Astapova I, Hannou SA, George T, Arlotto M, Olson LB, Lai M, Zhang GF, Ilkayeva O, Herman MA, Wynn RM, Chuang DT, Newgard CB: The BCKDH Kinase and Phosphatase Integrate BCAA and Lipid Metabolism via Regulation of ATP-

Citrate Lyase. *Cell Metab* 2018, 27(6), 1281-1293e7; Zhou M, Shao J, Wu C-Y, Shu L, Dong W, Liu Y, Chen M, Wynn RM, Wang J, Wang J, Gui W-J, Qi X, Lusis AJ, Li Z, Wang W, Ning G, Yang X, Chuang DT, Wang Y, Sun H: Targeting BCAA catabolism to treat obesity-associated insulin resistance. *Diabetes* 2019, 68(9), 1730-1746. Sjögren, RJO, Rizo-Roca D, Chibalin AV, Chorell E, Furrer R, Katayma S, Harada J, Karlsson HKR, Handschin C, Moritz T, Krook A, Näslund E, Zierath JR. *Diabetologia*, 2021, 64, 2077-2091.)

Los análisis genéticos sugieren que las mutaciones de pérdida de función en el locus PPM1K aumentan los niveles de BCAA/BCKA y se asocian al desarrollo de diabetes tipo 2. (Lotta LA, Scott RA, Sharp SJ, Burgess S, Luan J, Tillin T, Schmidt AF, Imamura F, Stewart ID, Perry JR, Marney L, Koulman A, Karoly ED, Forouhi NG, Sjogren RJ, Naslund E, Zierath JR, Krook A, Savage DB, Griffin JL, Chaturvedi N, Hingorani AD, Khaw KT, Barroso I, McCarthy MI, O'Rahilly S, Wareham NJ, Langenberg C: Genetic Predisposition to an Impaired Metabolism of the Branched-Chain Amino Acids and Risk of Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomisation Analysis. *PLoS Med* 2016, 13:e1002179.)

El tratamiento de ratones o ratas diabéticos y obesos con un inhibidor y/o degradador de la BCKDK mejoró la glucemia en ayunas, la glucemia en una prueba de tolerancia a la glucosa, redujo los niveles de insulina y mejoró la sensibilidad a la insulina. La sobreexpresión de PPM1K en ratas también mejoró la glucemia y redujo los niveles de insulina. (White PJ, McGarrah RW, Grimsrud PA, Tso SC, Yang WH, Haldeman JM, Grenier-Larouche T, An J, Lapworth AL, Astapova I, Hannou SA, George T, Arlotto M, Olson LB, Lai M, Zhang GF, Ilkayeva O, Herman MA, Wynn RM, Chuang DT, Newgard CB: The BCKDH Kinase and Phosphatase Integrate BCAA and Lipid Metabolism via Regulation of ATP-Citrate Lyase. *Cell Metab* 2018.)

En consecuencia, debido a la correlación positiva entre la activación de BCKDK con el desarrollo de la insuficiencia cardíaca y enfermedades/afecciones asociadas, los compuestos de la Fórmula I, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos, en virtud de la acción farmacológica, son útiles para la prevención, interrupción y/o regresión de diabetes tipo I, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I idiopática (tipo Ib), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), diabetes tipo 2 de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio en la juventud (YOAD), diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes (MODY), diabetes relacionada con la desnutrición, diabetes gestacional, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular isquémico, reestenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación

intermitente, infarto de miocardio, dislipidemia, lipemia posprandial, afecciones relacionadas con la intolerancia a la glucosa (IGT), afecciones relacionadas con la alteración de la glucosa en plasma en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomerulosclerosis, falla renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa, trastornos de la piel y del tejido conjuntivo, ulceraciones del pie y colitis ulcerosa, disfunción endotelial y alteraciones de la distensibilidad vascular e híper lipoproteinemia apo B.

La administración de los compuestos de la presente invención puede realizarse mediante cualquier método que administre un compuesto de la presente invención de manera sistémica y/o local. Estos métodos incluyen vías orales, parenterales, intraduodenales, bucales, intranasales, etc. En general, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral, pero se puede usar la administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intramedular), por ejemplo, cuando la administración por vía oral no es adecuada para la diana o si el paciente no puede ingerir el fármaco.

Para la administración a pacientes humanos, una dosis oral diaria de los compuestos de la presente puede estar en el rango de 1 mg a 5000 mg en función, por supuesto, del modo y la frecuencia de administración, el estado patológico y la edad y la condición del paciente, etc. Se puede usar una dosis oral diaria en el rango de 3 mg a 3000 mg. Otra dosis oral diaria está en el rango de 5 mg a 1000 mg. Para una mayor conveniencia, los compuestos de la Fórmula I se pueden administrar en una forma de dosificación unitaria. Si se desea, se pueden usar dosis múltiples diarias de la forma de dosis unitaria para aumentar la dosis diaria total. La forma de dosis unitaria puede ser, por ejemplo, un comprimido o una cápsula que contenga alrededor de 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 500 o 1000 mg del compuesto. La dosis diaria total puede administrarse en una sola dosis o en dosis divididas y, según el criterio del médico, puede estar fuera de los rangos típicos proporcionados en la presente.

Para la administración a pacientes humanos, una dosis diaria de infusión de los compuestos de la presente puede estar en el rango de 1 mg a 2000 mg en función, por supuesto, del modo y la frecuencia de administración, el estado patológico y la edad y la condición del paciente, etc. Otra dosis diaria de infusión está en el rango de 5 mg a 1000 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una sola dosis o en dosis

divididas y, según el criterio del médico, puede estar fuera de los rangos típicos proporcionados en la presente.

Estos compuestos también pueden administrarse a animales que no sean seres humanos, por ejemplo, para las afecciones detalladas anteriormente. La dosis exacta administrada de cada ingrediente activo variará según diversos factores que incluyen, entre otros, el tipo de animal y el estadio de la enfermedad que se trata, la edad del animal y las vías de administración.

Se usa una dosis de los agentes de combinación farmacéuticos que se van a usar junto con los compuestos de la Fórmula I, cuya dosis es eficaz para la afección que se está tratando. Tales dosis pueden determinarse mediante ensayos estándar, tales como los mencionados anteriormente y los proporcionados en la presente. Los agentes de combinación pueden administrarse de manera simultánea o secuencial en cualquier orden.

Estas dosis se basan en un sujeto humano promedio con un peso de alrededor de 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para los sujetos cuyo peso no se encuentre en este rango, tales como niños y ancianos.

Los regímenes de dosis se pueden ajustar para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo, se pueden administrar varias dosis divididas con el tiempo, o la dosis se puede reducir o aumentar proporcionalmente, según lo requiera la situación terapéutica. En especial, resulta conveniente formular composiciones parenterales en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. Como se usa en la presente, forma de dosis unitaria se refiere a unidades físicamente separadas útiles como dosis unitarias para los sujetos mamíferos que deben tratarse; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el portador farmacéutico requerido. La especificación de las formas de dosis unitaria de la invención está determinada y depende directamente de (a) las características únicas del agente quimioterapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico particular que se desee lograr, y (b) las limitaciones inherentes en el estado de la técnica para formar un compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

Por lo tanto, la persona del oficio de nivel medio apreciará, en función de la divulgación proporcionada en la presente, que la dosis y el régimen de dosis se ajustan de acuerdo con métodos conocidos en la técnica terapéutica. Es decir, se puede establecer con facilidad la dosis máxima tolerable, y también se puede

determinar la cantidad eficaz que proporciona un beneficio terapéutico detectable a un paciente, así como los requisitos temporales para administrar cada agente a fin de proporcionar un beneficio terapéutico detectable al paciente. En consecuencia, si bien se ejemplifican ciertas dosis y regímenes de administración en la presente, estos ejemplos no limitan de modo alguno la dosis y el régimen de administración que pueden proporcionarse a un paciente.

Debe tenerse en cuenta que los valores de la dosificación pueden variar según el tipo y la gravedad de la afección que se desee aliviar, y pueden incluir dosis únicas o múltiples. Debe tenerse en cuenta además que, para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosis específicos deben ajustarse con el transcurso del tiempo según las necesidades individuales y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones; y que los rangos de dosis indicados en la presente son solo a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance ni la puesta en práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis pueden ajustarse en función de los parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos, tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. Por lo tanto, se puede utilizar el aumento de la dosis intrapaciente según lo determine una persona del oficio de nivel medio. La determinación de dosis adecuadas y de regímenes de administración del agente quimioterapéutico es conocida en la técnica pertinente, y se entiende que la persona del oficio de nivel medio podrá efectuarla una vez proporcionadas las explicaciones divulgadas de la presente.

Esta solicitud comprende además el uso de un compuesto de la Fórmula I para su uso como medicamento (tal como un comprimido de dosis unitaria o una cápsula de dosis unitaria). En otra forma de realización, esta solicitud comprende el uso de un compuesto de la Fórmula I para la fabricación de un medicamento (tal como un comprimido de dosis unitaria o una cápsula de dosis unitaria) para tratar una o más de las afecciones identificadas previamente en las secciones anteriores que analizan los métodos de tratamiento.

Una composición farmacéutica de la invención puede prepararse, envasarse o venderse a granel, como una dosis unitaria única o como una pluralidad de dosis unitarias únicas. Como se usa en la presente, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es generalmente igual a la dosis del ingrediente activo que se administraría a un sujeto o una fracción conveniente de esa dosis tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de tal dosis.

Los compuestos de la invención o las combinaciones pueden administrarse solos pero generalmente se administrarán en una mezcla con uno o más excipientes, adyuvantes, diluyentes o portadores farmacéuticos conocidos en el estado de la técnica adecuados y seleccionarse con respecto a la vía deseada de administración y la práctica farmacéutica estándar. El compuesto de la invención o la combinación puede formularse a fin de proporcionar formas de dosis de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, pulsátil o controlada en función de la vía deseada de administración y la especificidad del perfil de liberación, de forma proporcional con las necesidades terapéuticas.

La composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención o una combinación en una cantidad por lo general en el rango de alrededor de 1 % a alrededor de 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o incluso 95 % (en peso) de la composición, generalmente en el rango de alrededor de 1 %, 2 % o 3 % a alrededor de 50 %, 60 % o 70 %, con mayor frecuencia en el rango de alrededor de 1 %, 2 % o 3 % a menos de 50 %, tal como alrededor de 25 %, 30 % o 35 %.

Las personas del oficio de nivel medio conocen métodos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo, o estos resultarán evidentes para ellas. Para los ejemplos, ver Remington: The Practice of Pharmacy, Lippincott Williams y Wilkins, Baltimore Md. 20th ed. 2000.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral incluyen, en general, soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de portadores o diluyentes acuosos o no acuosos adecuados (que incluyen solventes y vehículos) incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de estos, triglicéridos, que incluyen aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Un portador preferido es un éster de ácido caprílico/cáprico de la marca Miglyol® con glicerina o propilenglicol (por ejemplo, Miglyol® 812, Miglyol® 829, Miglyol® 840) disponible a través de Condea Vista Co., Cranford, N.J. La correcta fluidez se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, al mantener el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones para inyección parenteral también pueden contener excipientes, tales como agentes conservantes, humectantes, emulgentes y

dispersantes. La prevención de la contaminación por microorganismos de las composiciones puede lograrse con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables puede obtenerse mediante el uso de agentes capaces de demorar la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas de dosis sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, masticables, pastillas, píldoras, polvos y preparaciones de múltiples partículas (gránulos). En tales formas de dosis sólidas, un compuesto de la Fórmula I o una combinación se mezclan con al menos un excipiente, diluyente o portador inerte. Los excipientes, diluyentes o portadores adecuados incluyen materiales, tales como citrato de sodio o fosfato dicalcio y/o (a) uno o más agentes de relleno o expansores (por ejemplo, celulosa microcristalina (disponibles como Avicel® de FMC Corp.), almidones, lactosa, sacarosa, manitol, ácido silícico, xilitol, sorbitol, dextrosa, fosfato ácido de calcio, dextrina, alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, polietilenglicol, ácidos grasos de cadena mediana, óxido de titanio, óxido de magnesio, óxido de aluminio y similares); (b) uno o más aglutinantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, gelatina, goma arábiga, etilcelulosa, alcohol polivinílico, pululano, almidón pregelatinizado, agar, tragacanto, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, acacia y similares); (c) uno o más humectantes (por ejemplo, glicerol y similares); (d) uno o más agentes desintegrantes (por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, carbonato de sodio, laurilsulfato de sodio, glicolato de almidón sódico (disponible como Explotab® de Edward Mendell Co.), polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa de sodio de tipo A (disponibles como Ac-di-sol®), poliacrilina potásica (una resina de intercambio de iones) y similares); (e) uno o más retardantes de solución (por ejemplo, parafina y similares); (f) uno o más aceleradores de absorción (por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario y similares); (g) uno o más agentes humectantes (por ejemplo, alcohol de cetilo, monoestearato de glicerol y similares); (h) uno o más adsorbentes (por ejemplo, caolín, bentonita y similares); y/o (i) uno o más lubricantes (por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de polioxilo, cetanol, talco, aceite de ricino hidrogenado, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, dimetilpolisiloxano, cera microcristalina, cera de abejas amarilla, cera de abejas

blanca, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y similares). En el caso de las cápsulas y los comprimidos, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores.

También se pueden usar composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina blanda o dura mediante el uso de excipientes como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formas de dosis sólidas, tales como comprimidos, grageas, cápsulas y gránulos, pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en el estado de la técnica. También pueden contener agentes de opacidad, y también pueden estar hechas de una composición tal que liberen el compuesto de la Fórmula I y/o el agente farmacéutico adicional de manera retardada. Algunos ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden usar son ceras y sustancias poliméricas. El fármaco también puede presentarse en forma microencapsulada, si correspondiera, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Para los comprimidos, el agente activo comprenderá, en general, menos de 50 % (en peso) de la formulación, por ejemplo, menos de alrededor de 10 %, tal como 5 % o 2,5 % en peso. La porción predominante de la formulación comprende agentes de relleno, diluyentes, desintegrantes, lubricantes y, opcionalmente, saborizantes. En el estado de la técnica se conoce la composición de estos excipientes. Frecuentemente, los agentes de relleno/diluyentes comprenderán mezclas de dos o más de los siguientes componentes: celulosa microcristalina, manitol, lactosa (todos los tipos), almidón y fosfato dicálcico. Las mezclas de agentes de relleno/diluyentes comprenden, en general, menos de 98 % de la formulación y, preferentemente, menos de 95 %, por ejemplo, 93,5 %. Los desintegrantes preferidos incluyen Ac-di-sol®, Explotab®, almidón y laurilsulfato de sodio. Cuando está presente, un desintegrante comprende, en general, menos de 10 % de la formulación o menos de 5 %, por ejemplo, alrededor de 3 %. Un lubricante preferido es estearato de magnesio. Cuando está presente, un lubricante comprende, en general, menos de 5 % de la formulación o menos de 3 %, por ejemplo, alrededor de 1 %.

Los comprimidos pueden elaborarse mediante procesos de formación de comprimidos estándar, por ejemplo, compresión directa o granulación en húmedo, en seco o por fusión, proceso de congelamiento por fusión y extrusión. Los núcleos de los comprimidos pueden tener una única capa o múltiples capas y se pueden recubrir con

cubiertas adecuadas conocidas en el estado de la técnica.

Las formas de dosis líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Además del compuesto de la Fórmula I o la combinación, la forma de dosis líquida puede contener diluyentes inertes usados comúnmente en el estado de la técnica, tales como agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulgentes, por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo, aceite de algodón, aceite de maní, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de sésamo y similares), Miglyol® (disponible a través de CONDEA Vista Co., Cranford, N.J.), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán o mezclas de estas sustancias y similares.

Además de tales diluyentes inertes, la composición también puede incluir excipientes, tales como agentes humectantes, emulgentes, de suspensión, endulzantes, saborizantes y perfumantes.

Las formas líquidas orales de los compuestos de la invención o las combinaciones incluyen soluciones, en donde el compuesto activo se disuelve completamente. Los ejemplos de solventes incluyen todos los solventes farmacéuticamente precedentes adecuados para administración oral, en particular, aquellos en donde los compuestos de la invención muestran buena solubilidad, por ejemplo, polietilenglicol, polipropilenglicol, aceites comestibles y sistemas a base de glicerilo y glicérido. Los sistemas a base de glicerilo y glicérido pueden incluir, por ejemplo, los siguientes productos de marca (y los productos genéricos correspondientes): Captex® 355 EP (tricaprilato/caprato de glicerilo, de Abitec, Columbus Ohio), Crodamol™ GTC/C (triglicérido de cadena media, de Croda, Cowick Hall, Reino Unido) o Labrafac™ CC (triglicéridos de cadena media, de Gattefosse), Captex® 500P (triacetato de glicerilo, es decir, triacetina, de Abitec), Capmul® MCM (monoglicéridos y diglicéridos de cadena media, de Abitec), Miglyol® 812 (triglicéridos caprílicos/cápricos, de Condea, Cranford N. J.), Migyol® 829 (triglicérido caprílico/cáprico/succínico, de Condea), Migyol® 840 (dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, de Condea), Labrafil® M1944CS (glicéridos de oleoil macrogol-6, de Gattefosse), Peceol™ (monooleato de glicerilo, de Gattefosse) y Maisine® 35-1 (monooleato de glicerilo, de Gattefosse). Los aceites triglicéridos de cadena media (alrededor de C₈ a C₁₀) son de particular interés. Frecuentemente, estos solventes

componen la porción predominante de la composición, es decir, más de alrededor de 50 %, en general, más de alrededor de 80 %, por ejemplo, alrededor de 95 % o 99 %. También se pueden incluir adyuvantes y aditivos con los solventes, principalmente como agentes que disimulan el sabor, agentes de palatabilidad y saborizantes, antioxidantes, estabilizantes, modificadores de la textura y la viscosidad y solubilizantes.

Las suspensiones, además del compuesto de la Fórmula I o la combinación, también pueden comprender portadores, tales como agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado, ésteres de sorbitán y polioxietilensorbitol, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal comprenden preferentemente supositorios, que pueden prepararse mezclando un compuesto de la Fórmula I o una combinación con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal, y, por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal, liberando así los componentes activos.

Las formas de dosis para la administración tópica de los compuestos de la Fórmula I o las combinaciones incluyen pomadas, cremas, lociones, polvos y pulverizadores. Los fármacos se mezclan con un excipiente, diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y cualquier conservante, amortiguador o propulsor necesario.

Muchos de estos compuestos son poco hidrosolubles, por ejemplo, menos de alrededor de 1 µg/ml. Por lo tanto, las composiciones líquidas en solventes no acuosos solubilizantes, tales como los aceites triglicéridos de cadena media analizados anteriormente, son una forma de dosis preferida para estos compuestos.

Las dispersiones amorfas sólidas, que incluyen dispersiones formadas mediante un proceso de secado por pulverización, también son una forma de dosis preferida para los compuestos poco solubles de la invención. "Dispersión amorfa sólida" significa un material sólido, en donde al menos una porción del compuesto poco soluble está en forma amorfa y se dispersa en un polímero hidrosoluble. "Amorfo" significa que el compuesto poco soluble no es cristalino. "Cristalino" significa que el compuesto exhibe un orden de rango largo en tres dimensiones de al menos 100 unidades de repetición en cada dimensión. Por ende, el término "amorfo" pretende incluir no solo material que esencialmente no tiene orden, sino también material que

puede tener algún grado menor de orden, pero el orden es en menos de tres dimensiones y/o es solo sobre distancia cortas. El material amorfo se puede caracterizar mediante técnicas conocidas en el estado de la técnica, como cristalografía por difracción de rayos X en polvo (PXRD), NMR en estado sólido o técnicas térmicas, tales como calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Preferentemente, al menos una porción principal (es decir, al menos alrededor de 60 % en peso) del compuesto poco soluble en la dispersión amorfa sólida es amorfa. El compuesto puede existir dentro de la dispersión amorfa sólida en dominios o regiones amorfas relativamente puros, como una solución sólida del compuesto distribuida homogéneamente en todo el polímero o cualquier combinación de estos estados o aquellos estados que se encuentran entre estos. Preferentemente, la dispersión amorfa sólida es sustancialmente homogénea a fin de que el compuesto amorfo esté disperso tan homogéneamente como sea posible en todo el polímero. Como se usa en la presente, "sustancialmente homogéneo" significa que la fracción del compuesto que está presente en dominios o regiones amorfas relativamente puros dentro de la dispersión amorfa sólida es relativamente pequeña, en el orden de menos de 20 % en peso, y preferentemente menos de 10 % en peso de la cantidad total de fármaco.

Los polímeros hidrosolubles adecuados para su uso en las dispersiones amorfas sólidas deben ser inertes, en el sentido de que no reaccionen químicamente con el compuesto poco soluble de manera adversa, ser aceptables desde el punto de vista farmacéutico y tener al menos algo de solubilidad en solución acuosa a pH fisiológicamente relevantes (por ejemplo, 1-8). El polímero puede ser neutro o ionizable, y debe tener una solubilidad acuosa de al menos 0,1 mg/ml en al menos una parte del rango de pH de 1-8.

Los polímeros hidrosolubles adecuados para su uso con los compuestos de la Fórmula I pueden ser celulósicos o no celulósicos. Los polímeros pueden ser neutros o ionizables en solución acuosa. Entre estos, se prefieren los polímeros ionizables y celulósicos; los polímeros ionizables celulósicos son de mayor preferencia.

Los polímeros hidrosolubles de ejemplo incluyen hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (HPMCAS), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilmetilcelulosa ftalato (HPMCP), carboximetilcelulosa (CMEC), celulosa acetato ftalato (CAP), celulosa acetato trimelitato (CAT), polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (PEO/PPO, también conocidos como poloxámeros), y

mezclas de estos. Los polímeros especialmente preferidos incluyen HPMCAS, HPMC, HPMCP, CMEC, CAP, CAT, PVP, poloxámeros y mezclas de estos. De máxima preferencia es HPMCAS. Ver la publicación de solicitud de patente europea N.º 0 901 786 A2, cuya divulgación se incorpora en la presente por referencia.

Las dispersiones amorfas sólidas pueden prepararse de acuerdo con cualquier proceso para formar dispersiones amorfas sólidas que haga que al menos una porción principal (al menos 60 %) del compuesto poco soluble esté en estado amorfo. Tales procesos incluyen procesos mecánicos, térmicos y de solventes. Los procesos mecánicos de ejemplo incluyen molienda y extrusión; procesos de fusión que incluyen fusión por alta temperatura, fusión modificada por solvente y procesos de congelamiento por fusión; y procesos de solventes que incluyen precipitación de no solvente, recubrimiento por pulverización y secado por pulverización. Ver, por ejemplo, las siguientes patentes estadounidenses, cuyas divulgaciones pertinentes se incorporan en la presente por referencia: N.º 5.456.923 y 5.939.099, que describen la formación de dispersiones mediante procesos de extrusión; N.º 5.340.591 y 4.673.564, que describen la formación de dispersiones mediante procesos de molienda; y N.º 5.707.646 y 4.894.235, que describen la formación de dispersiones mediante procesos de congelamiento por fusión. En un proceso preferido, la dispersión amorfa sólida se forma mediante secado por pulverización, como se divulga en la publicación de solicitud de patente europea N.º 0 901 786 A2. En este proceso, el compuesto y el polímero se disuelven en un solvente, tal como acetona o metanol, y el solvente luego se retira rápidamente de la solución mediante secado por pulverización para formar la dispersión amorfa sólida. Las dispersiones amorfas sólidas se pueden preparar para contener hasta alrededor de 99 % en peso del compuesto, por ejemplo, 1 % en peso, 5 % en peso, 10 % en peso, 25 % en peso, 50 % en peso, 75 % en peso, 95 % en peso o 98 % en peso, según se desee.

La dispersión sólida se puede usar como forma de dosificación en sí misma o puede servir como un producto para uso en manufactura (MUP) en la preparación de otras formas de dosificación, tales como cápsulas, comprimidos, soluciones o suspensiones. Un ejemplo de una suspensión acuosa es una suspensión acuosa de 1:1 (p/p) de compuesto/dispersión secada por pulverización de HPMCAS-HF que contiene 2,5 mg/ml de compuesto en 2 % de polisorbato-80. Las dispersiones sólidas para su uso en un comprimido o cápsula se mezclarán generalmente con otros excipientes o adyuvantes encontrados por lo general en tales formas de dosis. Por ejemplo, un agente de relleno de ejemplo para cápsulas contiene 2:1 (p/p) de

compuesto/dispersión secada por pulverización de HPMCAS-MF (60 %), lactosa (flujo rápido) (15 %), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel.sup.(R0-102) (15,8 %), almidón de sodio (7 %), laurilsulfato de sodio (2 %) y estearato de magnesio (1 %).

Los polímeros de HPMCAS están disponibles en un grado bajo, medio y alto como Aqoa.sup.(R)-LF, Aqoa.sup.(R)-MF y Aqoa.sup.(R)-HF, respectivamente, a través de Shin-Etsu Chemical Co., LTD, Tokio, Japón. En general, se prefieren los grados más altos de MF y HF.

Los siguientes párrafos describen formulaciones, dosis de ejemplo, etc. útiles para animales no humanos. La administración de los compuestos de la Fórmula I y las combinaciones con agentes contra la obesidad se puede realizar por vía oral o no oral.

Una cantidad de un compuesto de la Fórmula I o una combinación de un compuesto de la Fórmula I con otro agente contra la obesidad se administra de modo que se reciba una dosis eficaz. En general, una dosis diaria que se administra por vía oral a un animal es de alrededor de 0,01 a alrededor de 1.000 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, de alrededor de 0,01 a alrededor de 300 mg/kg o de alrededor de 0,01 a alrededor de 100 mg/kg o de alrededor de 0,01 a alrededor de 50 mg/kg de peso corporal, o de alrededor de 0,01 a alrededor de 25 mg/kg, o de alrededor de 0,01 a alrededor de 10 mg/kg o de alrededor de 0,01 a alrededor de 5 mg/kg.

De manera conveniente, el agua potable puede ser portador de un compuesto de la Fórmula I (o una combinación), por lo que se puede ingerir una dosis terapéutica del compuesto con la ingesta de agua diaria. El compuesto puede medirse directamente en agua potable, preferentemente en forma de un concentrado hidrosoluble líquido (tal como una solución acuosa de una sal hidrosoluble).

De manera conveniente, un compuesto de la Fórmula I (o combinación) también se puede agregar directamente al pienso, como tal, o en forma de un suplemento de pienso para animales, también denominado premezcla o concentrado. Una premezcla o concentrado del compuesto en un excipiente, diluyente o portador se usa con mayor frecuencia para la inclusión del agente en el pienso. Los excipientes, diluyentes o portadores adecuados son líquidos o sólidos, según se desee, tales como agua, diversas harinas, tales como harina de alfalfa, harina de soja, harina de algodón, harina de linaza, harina de mazorca de maíz y harina de maíz, melazas, urea, harina de hueso, y mezclas minerales se usan con frecuencia en piensos para aves. Un excipiente, diluyente o portador particularmente eficaz es el pienso para animales respectivo en sí mismo; es decir, una pequeña porción del pienso. El portador facilita la distribución uniforme del compuesto en el pienso terminado con el que se mezcla la

premezcla. Preferentemente, el compuesto se mezcla exhaustivamente en la premezcla y, posteriormente, el pienso. En este aspecto, el compuesto se puede dispersar o disolver en un vehículo oleoso adecuado, tal como aceite de soja, aceite de maíz, aceite de algodón y similares, o en un solvente orgánico volátil y luego se mezcla con el portador. Se apreciará que las proporciones del compuesto en el concentrado pueden tener una amplia variación ya que la cantidad del compuesto en el pienso terminado se puede ajustar mediante la mezcla de la proporción adecuada de premezcla con el pienso para obtener un nivel deseado de compuesto.

El fabricante de piensos puede mezclar los concentrados de alta potencia con un portador proteínico como la harina de aceite de soja y otras harinas, como se ha descrito anteriormente, para producir suplementos concentrados, que son adecuados para la alimentación directa de los animales. En esos casos, los animales pueden consumir su dieta habitual. De manera alternativa, los suplementos concentrados se pueden agregar directamente al pienso para producir un pienso terminado nutricionalmente balanceado que contiene un nivel terapéuticamente eficaz de un compuesto. Las mezclas se mezclan exhaustivamente mediante procedimientos estándares, tales como en una mezcladora en "V", para garantizar la homogeneidad.

Si el suplemento se usa como un revestimiento superior para el pienso; asimismo, ayuda a garantizar la uniformidad de distribución del compuesto a través de la parte superior del pienso revestido.

El agua de beber y el pienso que son eficaces para aumentar la deposición de carne magra y para mejorar la relación de carne magra-grasa se preparan, en general, mezclando un compuesto de la Fórmula I con una cantidad suficiente de pienso para animales para proporcionar de alrededor de 0,001 a alrededor de 500 ppm de compuesto en el pienso o agua.

El pienso medicado preferido para ganado porcino, bovino, ovino y caprino contiene, en general, de alrededor de 1 a alrededor de 400 gramos de un compuesto de la Fórmula I (o combinación) por tonelada de pienso; la cantidad óptima para estos animales es, en general, de alrededor de 50 a alrededor de 300 gramos por tonelada de pienso.

Los piensos preferidos para las aves de corral y los animales domésticos suelen contener alrededor de 1 a alrededor de 400 gramos y preferentemente de alrededor de 10 a alrededor de 400 gramos de un compuesto (o combinación) por tonelada de pienso.

Para la administración parenteral en animales, los compuestos de la Fórmula I

(o la combinación) se pueden preparar en forma de una pasta o un pélet y administrar como un implante, en general, por debajo de la piel de la cabeza u oreja del animal, en donde se desea obtener un aumento en la deposición de carne magra y una mejora en la relación carne magra con respecto a grasa.

Las formulaciones en pasta pueden prepararse al dispersar el fármaco en un aceite aceptable desde el punto de vista farmacéutico tal como aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de maíz o similares.

Los pélets que contienen una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, una composición farmacéutica o una combinación se pueden preparar al mezclar un compuesto de la Fórmula I o una combinación con un diluyente, tal como carbowax, cera de carnaúba y similares, y un lubricante, tal como estearato de magnesio o calcio, se pueden agregar para mejorar el proceso de peleteo.

Por supuesto, se reconoce que se puede administrar más de un pélet a un animal para lograr el nivel de dosis deseado que proporcionará el aumento de la deposición de carne magra y la mejora de la relación deseada de carne magra con respecto a grasa. Además, los implantes también se puede realizar periódicamente durante el período de tratamiento del animal para mantener el nivel farmacológico adecuado en el cuerpo del animal.

Los liposomas que contienen estos agentes y/o compuestos de la invención se preparan mediante métodos conocidos en el estado de la técnica, tales como los descritos en las patentes estadounidenses N.º 4.485.045 y 4.544.545. Se divulgan liposomas con un mejor tiempo de circulación en la patente estadounidense N.º 5.013.556. Los liposomas particularmente útiles se pueden generar mediante el método de evaporación de fase inversa con una composición de lípidos que comprende fosfatidilcolina, colesterol y fosfatidiletanolamina derivatizada con PEG (PEG-PE). Los liposomas se extruyen a través de filtros con un tamaño de poro definido para obtener liposomas con el diámetro deseado.

Estos agentes y/o los compuestos de la invención también pueden estar atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de gelatina o hidroximetilcelulosa y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se divulgan en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20.^a ed., Mack Publishing (2000).

Se pueden usar preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto de la invención; las matrices tienen aspecto de artículos conformados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato) o 'poli(vinilalcohol)), poliláctidos (patente estadounidense N.º 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y 7 etil-L-glutamato, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables, tales como los utilizados en LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida), acetato isobutirato de sacarosa y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Las formulaciones que se utilizarán para la administración intravenosa deben ser estériles. Esto se logra con facilidad, por ejemplo, mediante la filtración a través de membranas de filtración estériles. Los compuestos de la invención se colocan por lo general en un recipiente que tiene un puerto de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa o vial de solución intravenosa que tiene un tapón que puede perforarse con una aguja de inyección hipodérmica.

Las emulsiones adecuadas se pueden preparar con el uso de emulsiones lipídicas disponibles en el comercio, tales como Intralipid®, Liposyn®, Infonutrol™, Lipofundin® y Lipiphysan™. El ingrediente activo se puede disolver en una composición en emulsión mezclada previamente o, de manera alternativa, se puede disolver en un aceite (por ejemplo, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de maíz o aceite de almendra) y una emulsión formada al mezclarla con un fosfolípido (por ejemplo, fosfolípidos de huevo, fosfolípidos de soja o lecitina de soja) y agua. Cabe destacar que se pueden agregar otros ingredientes, por ejemplo, glicerol o glucosa, para ajustar la tonicidad de la emulsión. En general, las emulsiones adecuadas contienen hasta 20 % de aceite, por ejemplo, entre 5 y 20 %. La emulsión lipídica puede comprender gotas de grasa de 0,1 a 1,0 μm , en particular, de 0,1 a 0,5 μm , y pueden tener un pH en el rango de 5,5 a 8,0.

Las composiciones en emulsión pueden ser aquellas preparadas al mezclar un compuesto de la invención con Intralipid™ o los componentes de esta (aceite de soja, fosfolípidos de huevo, glicerol y agua).

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y

suspensiones en solventes acuosos u orgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico o mezclas de estos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico adecuados como se describieron anteriormente. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía respiratoria nasal u oral para lograr un efecto local o sistémico. Las composiciones en solventes preferentemente estériles aceptables desde el punto de vista farmacéutico se pueden emplear para la nebulización mediante el uso de gases. Las soluciones nebulizadas se pueden aspirar directamente del nebulizador, o el nebulizador se puede unir a una mascarilla facial, una tienda o un respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar, preferentemente por vía oral o nasal, de dispositivos que suministran la formulación de manera adecuada.

Los compuestos de la presente se pueden formular para la administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal o en una forma adecuada para la administración por inhalación. Los compuestos de la invención también pueden formularse para la administración sostenida.

Las personas del oficio de nivel medio conocen métodos para preparar distintas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo, o aquellos serán evidentes de la mano de la presente divulgación. Para obtener ejemplos de métodos para preparar composiciones farmacéuticas, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, 20.^a edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2000).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener 0,1 %-95 % de los compuestos de la presente invención, preferentemente, 1 %-70 %. En cualquier caso, la composición que se administrará contendrá una cantidad de compuestos de acuerdo con la invención en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad/afección del sujeto bajo tratamiento.

Debido a que esta solicitud tiene un aspecto que se refiere al tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas en la presente con una combinación de ingredientes activos que se pueden administrar por separado, la invención también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la Fórmula I, un profármaco de esta o una sal de tal compuesto o profármaco, y un segundo compuesto como se describió anteriormente. El kit comprende un medio para contener las composiciones separadas, tal como un recipiente, una botella dividida o un envoltorio de papel aluminio dividido. Por lo general, el kit comprende instrucciones

para la administración de los componentes separados. La forma del kit es de particular conveniencia cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), cuando se administran en diferentes intervalos de dosis o cuando el médico tratante considere conveniente la titulación de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de tal kit es el denominado blíster. Los blísteres son conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosis unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los blísteres consisten por lo general en una película de material relativamente rígido cubierto con una lámina de un material plástico preferentemente transparente. Durante el proceso de envasado se forman cavidades en la lámina de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o las cápsulas que se envasarán. Luego, los comprimidos o las cápsulas se colocan en las cavidades, y la película de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico sobre la cara de la lámina opuesta a la dirección en la que se formaron las cavidades. En consecuencia, los comprimidos o las cápsulas quedan sellados en las cavidades entre la lámina de plástico y la película. Preferentemente, la resistencia de la película es tal que los comprimidos o las cápsulas se pueden retirar manualmente del blíster presionando la cavidad; de esta manera, se forma una abertura en la película, en el lugar de la cavidad. El comprimido o cápsula luego puede retirarse a través de dicha abertura.

Puede ser conveniente proporcionar un ayudamemoria en el kit, por ejemplo, en forma de números al lado de los comprimidos o cápsulas, en donde los números corresponden a los días del régimen en los que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas así especificados. Otro ejemplo de un ayudamemoria es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, "Primera semana, lunes, martes, etc... Segunda semana, lunes, martes..." etc. Serán evidentes otras variaciones de ayudamemorias. Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas administradas en un determinado día. Asimismo, una dosis diaria del compuesto de la Fórmula I puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas, y viceversa. El ayudamemoria debe reflejar esto.

En otra forma de realización específica de la invención, se proporciona un dosificador diseñado para suministrar las dosis diarias de a una por vez, en el orden en que deben usarse. Preferentemente, el dosificador está equipado con un ayudamemoria para facilitar adicionalmente el cumplimiento del régimen. Un ejemplo

de tal ayudamemoria es un contador mecánico que indica la cantidad de dosis diarias que se suministraron. Otro ejemplo de tal ayudamemoria es una memoria de microchip con batería acoplado a una pantalla de cristal líquido, o una señal recordatoria audible que, por ejemplo, lee en voz alta la fecha en que se tomó la última dosis y/o le recuerda al sujeto cuándo debe tomar la siguiente dosis.

Además, debido a que esta solicitud tiene un aspecto que se refiere al tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas en la presente con una combinación de ingredientes activos que pueden administrarse de manera conjunta, la invención también se refiere a combinar composiciones farmacéuticas separadas en una sola forma de dosis, tal como un solo comprimido o cápsula (entre otros), un comprimido o cápsula de dos o múltiples capas, o mediante el uso de componentes o compartimentos segregados dentro de un comprimido o cápsula.

El ingrediente activo se puede suministrar como una solución en un vehículo acuoso o no acuoso, con o sin solventes, cosolventes, excipientes o agentes formadores de complejos adicionales seleccionados de diluyentes, excipientes, vehículos o portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

El ingrediente activo se puede formular como una dispersión sólida o como un sistema de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) con excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

El ingrediente activo se puede formular como un comprimido o una cápsula de liberación inmediata o de liberación modificada. Alternativamente, el ingrediente activo se puede suministrar como el ingrediente activo solo dentro de una cubierta de la cápsula, sin excipientes adicionales.

Procedimientos experimentales

Lo siguiente ilustra la síntesis de diversos compuestos de la presente invención. Otros compuestos dentro del alcance de la presente invención se pueden preparar mediante los métodos ilustrados en estos ejemplos, ya sea solos o combinados con técnicas generalmente conocidas en el estado de la técnica. Todos los materiales de inicio en estas preparaciones y ejemplos están disponibles en el comercio o pueden prepararse mediante métodos conocidos en el estado de la técnica o descritos en la presente.

Todas las reacciones se llevaron a cabo usando agitación continua en una atmósfera de gas de nitrógeno o argón, a menos que se indique lo contrario. Cuando corresponde, los aparatos de reacción se secaron al vacío dinámico mediante el uso

de una pistola caliente, y se usaron solventes anhidros (productos Sure-Seal™ de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin o productos DriSolv™ de EMD Chemicals, Gibbstown, NJ). En algunos casos, se hicieron pasar solventes comerciales a través de columnas envasadas con tamices moleculares 4Å hasta que se alcanzaron los siguientes estándares QC para agua: a) <100 ppm para diclorometano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida y tetrahidrofurano; b) <180 ppm para metanol, etanol, 1,4-dioxano y diisopropilamina. En el caso de reacciones muy sensibles, los solventes se trataron adicionalmente con sodio metálico, hidruro de calcio o tamices moleculares, y se destilaron justo antes del uso. Se usaron otros reactivos y solventes comerciales sin purificación adicional. En el caso de los procedimientos que hacen referencia a síntesis en otros ejemplos o métodos, las condiciones de reacción (solvente, tiempo de reacción y/o temperatura) pueden variar. Los productos se secaron generalmente al vacío antes de pasarlos a reacciones adicionales o someterlos a pruebas biológicas.

Cuando se indicó, las reacciones se calentaron mediante irradiación de microondas con Biotage Initiator o microondas Personal Chemistry Emrys Optimizer. El progreso de la reacción se monitoreó mediante análisis por cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (LCMS), cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) y/o cromatografía de gases-espectrometría de masas (GCMS). La TLC se realizó en placas de gel de sílice recubiertas previamente con un indicador de fluorescencia (254 nm de longitud de onda de excitación) y se visualizó bajo luz UV y/o con tinciones de I₂, KMnO₄, CoCl₂, ácido fosfomolibdico y/o molibdato de amonio cérico. Los datos de LCMS se obtuvieron en un instrumento Agilent 1100 Series con un automuestreador de Leap Technologies, columnas Gemini C18, gradientes de acetonitrilo/agua y ya sea ácido trifluoroacético, ácido fórmico, acetato de amonio o modificadores de hidróxido de amonio. El eluato de la columna se analizó mediante barrido por espectrómetro de masa Waters ZQ en modos de iones positivos y negativos de 100 a 1200 Da. También se usaron otros instrumentos similares. Los datos de HPLC se obtuvieron generalmente en un instrumento Agilent 1100 Series mediante el uso de las columnas indicadas, gradientes de acetonitrilo/agua y ya sea ácido trifluoroacético o modificadores de hidróxido de amonio. Los datos de GCMS se obtuvieron mediante un horno Hewlett Packard 6890 con un inyector HP 6890, columna HP-1 (12 m x 0,2 mm; 0,33 µm) y gas portador de helio. La muestra se analizó en un barrido mediante detector selectivo de masa HP 5973 de 50 a 550 Da mediante ionización de electrones. Las purificaciones se

realizaron mediante cromatografía de líquidos de rendimiento medio (MPLC) con instrumentos Isco CombiFlash Companion, AnaLogix IntelliFlash 280, Biotage SP1 o Biotage Isolera One y cartuchos de sílice preenvasados Isco RediSep o Biotage Snap. Se realizaron purificaciones quirales mediante cromatografía de fluido supercrítico (SFC) quiral, por lo general con instrumentos Berger o Thar; columnas tales como columnas ChiralPAK-AD, -AS, -IC, Chiralcel-OD u -OJ; y mezclas de CO₂ con metanol, etanol, propan-2-ol o acetonitrilo, solos o modificados con ácido trifluoroacético o propan-2-amina. Se usó detección UV para generar la recolección de fracciones. En el caso de los procedimientos que hacen referencia a síntesis en otros ejemplos o métodos, las purificaciones pueden variar: en general, los solventes y las relaciones de solventes utilizados para eluyentes/gradientes se eligieron de modo de proporcionar R_s o tiempos de retención adecuados.

Los datos de espectrometría de masas se informan a partir del análisis de LCMS. La espectrometría de masas (MS) se realizó mediante fuentes de ionización química de presión atmosférica (APCI), de ionización por electropulverización (ESI), de ionización por impacto de electrones (EI) o de ionización por dispersión de electrones (ES). Los desplazamientos químicos de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones (¹H NMR) se proporcionan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano y se registraron en espectrómetros Varian, Bruker o Jeol de 300, 400, 500 o 600 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ) en referencia a los picos residuales del solvente deuterado (cloroformo, 7,26 ppm; CD₂HOD, 3,31 ppm; acetonitrilo-*d*₂, 1,94 ppm; dimetilsulfóxido-*d*₅, 2,50 ppm; DHO, 4,79 ppm). Las formas de los picos se describen de la siguiente manera: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; quin, quinteto, m, multiplete; br s, singulete amplio; app, aparente. Los datos de SFC analítica se obtuvieron generalmente en un instrumento analítico Berger como se describió anteriormente. Los datos de rotación óptica se obtuvieron en un polarímetro PerkinElmer modelo 343 mediante el uso de una celda de 1 dm. Los microanálisis fueron realizados por Quantitative Technologies Inc. y estuvieron dentro del 0,4 % de los valores calculados.

A menos que se indique lo contrario, las reacciones químicas se realizan a temperatura ambiente (alrededor de 23 grados Celsius).

A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos se obtuvieron en el comercio y se utilizaron sin purificación adicional, o se prepararon con métodos conocidos en la literatura.

Los términos "concentrado" y "evaporado" y la expresión "concentrado al vacío"

se refieren a la eliminación de solvente a presión reducida en un evaporador giratorio con una temperatura de baño menor de 60 °C. Las abreviaturas "min" y "h" significan "minutos" y "horas", respectivamente. El término "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina, "temperatura ambiente" significa una temperatura de 18 a 25 °C, "GCMS" se refiere a cromatografía de gases-espectrometría de masa, "LCMS" se refiere a cromatografía de líquidos-espectrometría de masa, "UPLC" se refiere a cromatografía de líquidos de ultrarresolución, "HPLC" se refiere a cromatografía de líquidos de alta resolución y "SFC" se refiere a cromatografía de fluido supercrítico.

Se puede llevar a cabo hidrogenación en un agitador Parr en gas de hidrógeno presurizado, o en un aparato de hidrogenación de flujo Thales-nano H-Cube con hidrógeno al máximo y una velocidad de flujo de 1–2 ml/min a la temperatura especificada.

Los tiempos de retención de HPLC, UPLC, LCMS, GCMS y SFC se midieron mediante los métodos indicados en los procedimientos.

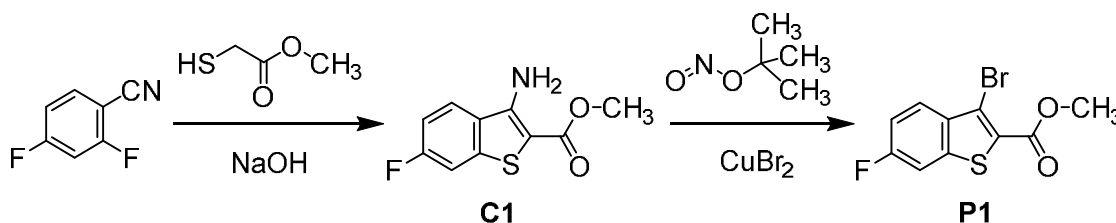
En algunos ejemplos, se llevaron a cabo separaciones quirales para separar los enantiómeros, diastereómeros o atropisómeros (o atropenantiómeros) de ciertos compuestos de la invención [en algunos ejemplos, los enantiómeros separados se denominan ENANT-1 y ENANT-2, de acuerdo con su orden de elución; de manera similar, los diastereómeros separados se denominan DIAST-1 y DIAST-2, de acuerdo con su orden de elución, y los atropisómeros (o atropenantiómeros) separados se denominan ATROP-1 y ATROP-2, de acuerdo con su orden de elución]. En algunos ejemplos, la rotación óptica de un enantiómero o atropisómero (o atropenantiómero) se midió con un polarímetro. De acuerdo con los datos de su rotación observada (o los datos de su rotación específica), un enantiómero o atropisómero (o atropenantiómero) con una rotación en sentido horario se designó como el (+)-enantiómero o el (+)-atropisómero [o el (+)-atropenantiómero] y un enantiómero o un atropisómero (o atropenantiómero) con una rotación en sentido antihorario se designó como el (-)-enantiómero o el (-)-atropisómero [o el (-)-atropenantiómero]. Los compuestos racémicos se indican ya sea mediante la ausencia de estereoquímica dibujada o descrita o mediante la presencia de (+/-) de manera adyacente a la estructura; en este último caso, la estereoquímica indicada representa solo uno de los dos enantiómeros que conforman la mezcla racémica.

Los compuestos e intermediarios descritos a continuación se denominaron mediante la convención de nomenclatura proporcionada por ACD/ChemSketch 2019.1.1, Versión de archivo C05H41, Build 110712 (Advanced Chemistry

Development, Inc., Toronto, Ontario, Canadá). Las personas del oficio de nivel medio conocen la convención de nomenclatura proporcionada con ACD/ChemSketch 2019.1.1, y se cree que la convención de nomenclatura proporcionada con ACD/ChemSketch 2019.1.1 corresponde en general con las recomendaciones de la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) sobre la nomenclatura de química orgánica y las normas del índice de CAS.

Preparación P1

3-bromo-6-fluoro-1-benzotiofen-2-carboxilato de metilo (**P1**)



Etapa 1. Síntesis de 3-amino-6-fluoro-1-benzotiofen-2-carboxilato de metilo (**C1**).

A una solución enfriada con hielo de 2,4-difluorobenzonitrilo (30,0 g, 216 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (150 ml) se le agregó sulfanilacetato de metilo (25,2 g, 237 mmol) por goteo. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0 °C, se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio (5 M; 64,7 ml, 324 mol) y tras lo cual se continuó la agitación durante otras 2 horas. La suspensión resultante se vertió en agua con hielo, y se recolectó el sólido mediante filtración; este material se combinó con los productos de dos reacciones similares realizadas mediante el uso de 2,4-difluorobenzonitrilo (20,0 g y 30,0 g, total 359 mmol) para obtener **C1** como un sólido blanco. Rendimiento combinado: 80,0 g, 355 mmol, 62 %. LCMS m/z 226,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,59 (dd, J = 8,9, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (ddd, J = 8,8, 8,8, 2,3 Hz, 1H), 5,90 (br s, 2H) 3,89 (s, 3H).

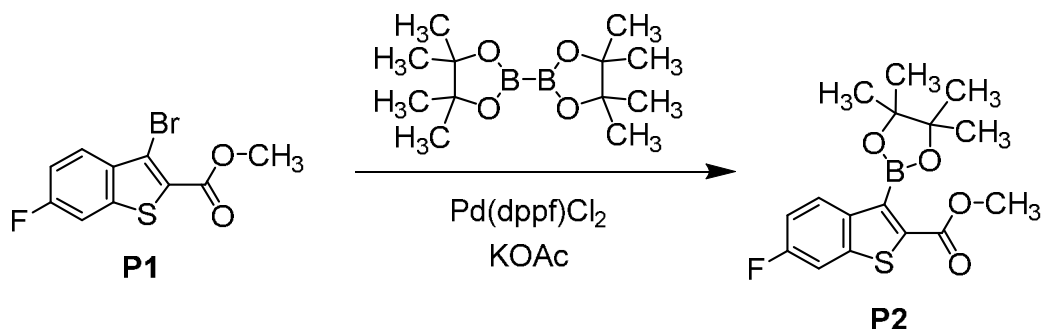
Etapa 2. Síntesis de 3-bromo-6-fluoro-1-benzotiofen-2-carboxilato de metilo (**P1**).

A una solución de nitrito de *ter*-butilo (23,3 g, 226 mmol) y bromuro de cobre(II) (40,5 g, 181 mmol) en acetonitrilo (500 ml) se le agregó **C1** (34,0 g, 151 mmol). Después de que la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 horas, se combinó con una reacción similar realizada mediante el uso de **C1** (33,0 g, 146 mmol) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en gel de sílice (eluyente:éter de petróleo) para obtener **P1** como un sólido blanco. Rendimiento combinado: 20 g, 69 mmol, 23 %. GCMS m/z 290 (patrón de isótopo de bromo observado) $[M]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,96 (dd, J = 9,0, 5,0 Hz, 1H),

7,52 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 3,97 (s, 3H).

Preparación P2

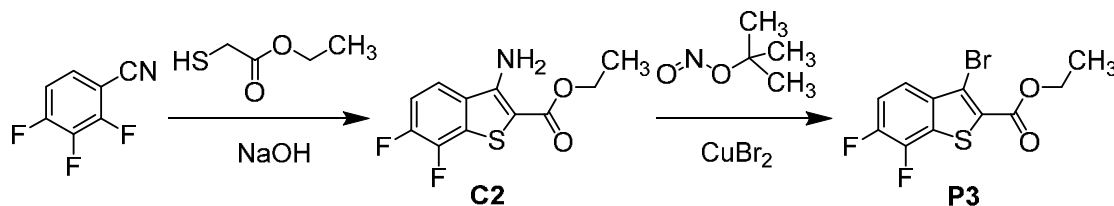
6-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de metilo (**P2**)



Una mezcla de **P1** (25,0 g, 86,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (43,9 g, 173 mmol), acetato de potasio (21,2 g, 216 mmol), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) [Pd(dppf)Cl_2 ; 3,16 g, 4,32 mmol] en 1,4-dioxano (450 ml) se desgasificó tres veces mediante la aplicación alternada de vacío y nitrógeno, y luego se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se combinó con reacciones similares realizadas mediante el uso de **P1** (1,0 g, 5,0 g, y 10,0 g; total 55,3 mmol) y se filtró; la torta de filtro se lavó con éter de petróleo (3 x 50 ml). Luego de concentrar al vacío los filtrados combinados, el residuo se trituró con éter de petróleo (500 ml), lo que proporcionó un sólido negro que se recolectó por filtración. De la purificación de este sólido mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **P2** como un sólido blanco. Rendimiento combinado: 20,5 g, 61,0 mmol, 43 %. LCMS m/z 337,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,83 (dd, $J = 8,9, 5,2$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,15 (ddd, $J = 8,9, 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H) 1,48 (s, 12H).

Preparación P3

3-bromo-6,7-difluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo (**P3**)



Etapla 1. Síntesis de 3-amino-6,7-difluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo (**C2**).

Se agregó sulfanilacetato de etilo (0,768 ml, 7,00 mmol) por goteo a una solución a 0 °C de 2,3,4-trifluorobenzonitrilo (1,00 mg, 6,37 mmol) en *N,N*-

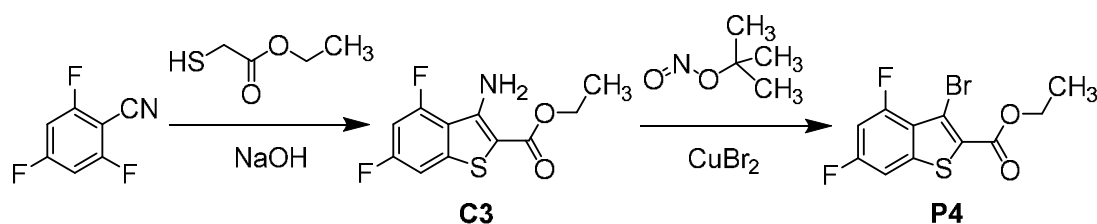
dimetilformamida (6,4 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos, se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio (5 M; 1,91 ml, 9,55 mol) y se continuó la agitación durante 2 horas. Luego se agregó agua (30 ml), y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó en un desecador de vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **C2** en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 788 mg, 3,06 mmol, 48 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,37 (br dd, *J* = 8,8, 3,9 Hz, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 1H) 5,88 (br s, 2H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapla 2. Síntesis de 3-bromo-6,7-difluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo (**P3**).

A una suspensión de bromuro de cobre(II) (417 mg, 1,87 mmol) a 0 °C y nitrito de *ter*-butilo (0,280 ml, 2,35 mmol) en acetonitrilo (15,5 ml) se le agregó **C2** (400 mg, 1,55 mmol) en porciones. Luego la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y a temperatura ambiente (26 °C) durante 1 hora, tras lo cual se la vertió en ácido clorhídrico (0,5 M; 200 ml) y se la extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (200 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó **P3** como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 334 mg, 1,04 mmol, 67 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,73 (ddd, *J* = 9,0, 4,0, 1,3 Hz, 1H), 7,37 (ddd, *J* = 10,1, 9,0 7,0 Hz, 1H), 4,45 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Preparación P4

3-bromo-4,6-difluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo (**P4**)



Etapla 1. Síntesis de 3-amino-4,6-difluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo (**C3**).

Se agregó sulfanilacetato de etilo (0,768 ml, 7,00 mmol) por goteo a una solución a 0 °C de 2,4,6-trifluorobenzonitrilo (1,00 mg, 6,37 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6,4 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0 °C, se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio (5 M; 1,91 ml, 9,55 mol) y se continuó la agitación durante 2 horas. Luego se agregó agua (30 ml), y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó en

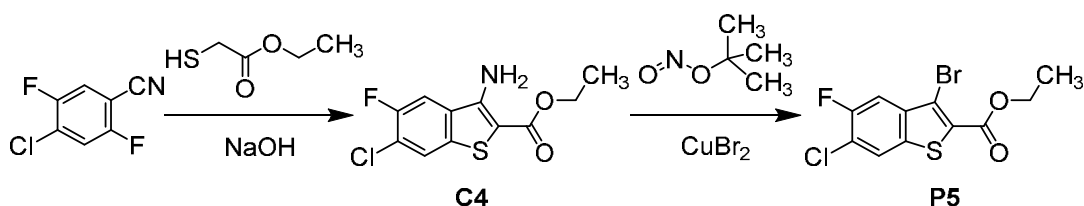
un desecador de vacío; la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó **C3** como un sólido blanco. Rendimiento: 956 mg, 3,72 mmol, 58 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,17 (br dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 6,77 (ddd, J = 11,3, 9,0, 2,1 Hz, 1H), 6,28 (br s, 2H), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla 2. Síntesis de 3-bromo-4,6-difluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo (**P4**).

A una suspensión de bromuro de cobre(II) (996 mg, 4,46 mmol) a 0 °C y nitrito de *ter*-butilo (0,668 ml, 5,62 mmol) en acetonitrilo (37 ml) se le agregó **C3** (956 mg, 3,72 mmol) en porciones. Luego la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, luego a temperatura ambiente (26 °C) durante 16 horas, tras lo cual se la vertió en ácido clorhídrico (0,5 M; 200 ml) y se la extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (200 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **P4** en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 674 mg, 2,11 mmol, 57 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,32 (ddd, J = 7,7, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 6,93 (ddd, J = 11,3, 9,1, 2,2 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Preparación P5

3-bromo-6-cloro-5-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo (**P5**)



Etapla 1. Síntesis de 3-amino-6-cloro-5-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo (**C4**).

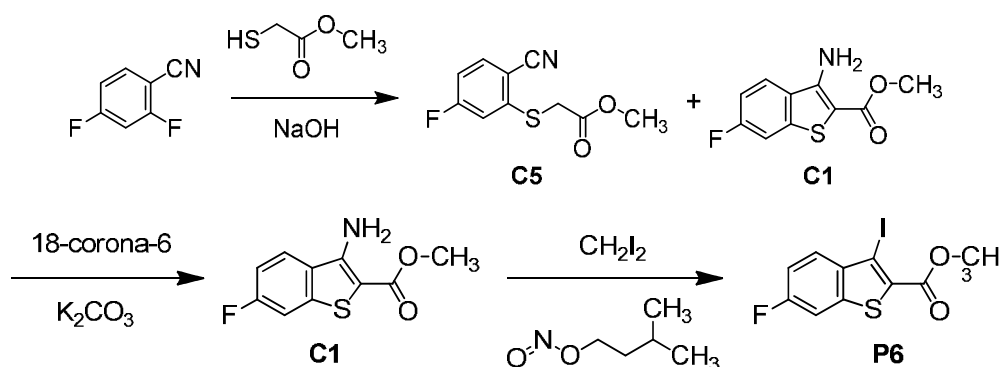
Se agregó sulfanilacetato de etilo (0,284 ml, 2,59 mmol) por goteo a una solución a 0 °C de 4-cloro-2,5-difluorobenzonitrilo (450 mg, 2,59 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0 °C, se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio (5 M; 0,622 ml, 3,11 mol) y se continuó la agitación a 20 °C durante 1 hora. La suspensión resultante se vertió en agua helada; la filtración proporcionó **C4** como un sólido (500 mg). El análisis de ^1H NMR reveló que este material era impuro; se avanzó directamente a la siguiente etapa. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*), solo picos de producto supuestos: δ 7,75 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,79 (br s, 2H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 3-bromo-6-cloro-5-fluoro-1-benzotiofen-2-carboxilato de etilo (**P5**).

A una suspensión de bromuro de cobre(II) (408 mg, 1,83 mmol) a 0 °C y nitrito de *ter*-butilo (0,263 ml, 2,21 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le agregó **C4** (de la etapa anterior; 500 mg, <1,83 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y a temperatura ambiente (28 °C) durante 3 horas, tras lo cual se vertió en ácido clorhídrico (1 M; 2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (5 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó **P5** en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 175 mg, 0,518 mmol, 20 % en 2 etapas. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,88 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,44 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Preparación P6

6-fluoro-3-yodo-1-benzotiofen-2-carboxilato de metilo (**P6**)



Etapa 1. Síntesis de [(2-ciano-5-fluorofenil)sulfanil]acetato de metilo (**C5**) y 3-amino-6-fluoro-1-benzotiofen-2-carboxilato de metilo (**C1**).

Se agregó sulfanilacetato de etilo (356 ml, 3,98 mmol) por goteo a una solución a 0 °C de 2,4-difluorobenzonitrilo (496 mg, 3,57 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,4 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 hora a 0 °C, se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 M; 1,07 L, 5,35 mol) por goteo durante 2 horas, a una velocidad que mantuvo la mezcla de reacción de 20 °C a 50 °C. Se continuó la agitación durante 1 hora más a 25 °C, tras lo cual la suspensión se vertió en agua helada (6 L) y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (3 x 1,5 L) para obtener el producto, un sólido púrpura claro, como una mezcla de **C5** y **C1**; mediante análisis de ¹H NMR, lo que consistió en alrededor de una relación 1:2 de **C5** con respecto a **C1**. La mayor parte de este material se usó directamente en la siguiente etapa. Rendimiento: 528 g, 2,34 mol, 66 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,60 (componente principal; dd, *J* = 8,9, 5,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (componente menor; m,

1H), 7,41 (componente principal; dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,18 – 7,13 (componente menor; m, 2H), 7,16 – 7,08 (componente principal; m, 1H), 5,89 (componente principal; br s, 2H), 3,89 (componente principal; s, 3H), 3,78 (componente menor; s, 3H), 3,75 (componente menor; s, 2H).

Separación y caracterización de **C5** y **C1**.

Una porción de esta mezcla de **C5** y **C1** (644 mg, 2,86 mmol) se separó mediante HPLC en fase inversa (columna: YMC-Actus Triart C18, 50 x 250 mm, 7 μ m; fase móvil A: agua que contenía 0,05 % de hidróxido de amonio (v/v); fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 34 % a 74 % de B). Se aislaron ambos componentes como sólidos amarillo claro.

C5 – Rendimiento: (52 mg, 0,23 mmol). LCMS m/z 225,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,18 – 7,13 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 2H). Tiempo de retención: 4,38 minutos [Columna: Welch Ultisil XB-C18, 3,0 x 50 mm, 3 μ m; fase móvil A: agua que contiene 0,1 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 1 % a 5 % de B durante 1,0 minutos; luego 5 % a 100 % de B durante 5 minutos; velocidad de flujo: 1,2 ml/minuto].

C1 – Rendimiento: (55 mg, 0,24 mmol). LCMS m/z 226,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,59 (dd, $J = 8,9, 4,9$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,12 (ddd, $J = 8,8, 8,8, 2,3$ Hz, 1H), 5,89 (br s, 2H) 3,89 (s, 3H). Tiempo de retención: 4,70 minutos (condiciones analíticas idénticas a las usadas para **C5**).

Etapa 2. Síntesis de 3-amino-6-fluoro-1-benzotiofen-2-carboxilato de metilo (**C1**).

Una mezcla de **C5** y **C1** (de la etapa anterior; 490 g, 2,18 mol), carbonato de potasio (601 g, 4,35 mol), y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (18-corona-6; 28,8 g, 109 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 L) se calentó hasta 98 °C y se agitó a 98 °C durante 16 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara hasta 25 °C, se agregó a agua helada (6 L) y se filtró la mezcla resultante. La torta de filtro se lavó con agua (3 x 1,5 L) y luego se suspendió en agua (2 L), se agitó durante 12 horas a 25 °C y se filtró, lo que produjo **C1** como un sólido verde. Rendimiento: 382 g, 1,70 mol, 78 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,59 (dd, $J = 8,9, 4,9$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,11 (ddd, $J = 8,8, 8,8, 2,3$ Hz, 1H), 5,90 (br s, 2H) 3,88 (s, 3H).

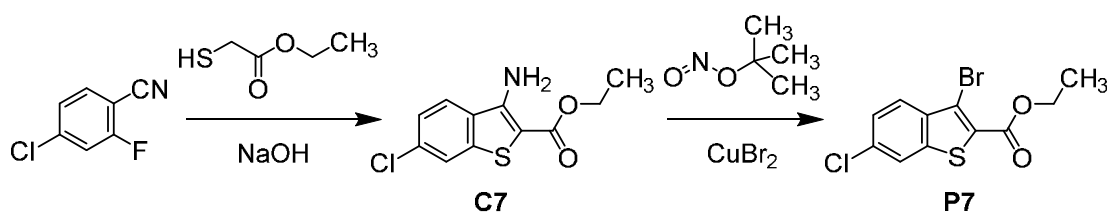
Etapa 3. Síntesis de 6-fluoro-3-yodo-1-benzotiofen-2-carboxilato de metilo (**P6**).

A una solución de **C1** (351 g, 1,56 mol) en acetonitrilo (2 L) se le agregó diyodometano (188 ml, 2,33 mol), tras lo cual la mezcla se calentó hasta 70 °C. Se agregó nitrito de 3-metilbutilo (314 ml, 2,34 mol) durante 1,5 horas, a una velocidad que mantuvo la temperatura de reacción entre 70 °C y 80 °C. Al final de la adición, la

mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas más. Una vez que se enfrió hasta 25 °C, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 2,5 % de acetato de etilo en éter de petróleo). El material resultante se agitó con metanol (500 ml) a 25 °C durante 1,5 horas y se filtró, lo que produjo **P6** como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 184 g, 0,547 mmol, 35 %. LCMS m/z 336,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,94 (dd, J = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 3,97 (s, 3H).

Preparación P7

3-bromo-6-cloro-1-benzotiofen-2-carboxilato de etilo (**P7**)



Etapa 1. Síntesis de 3-amino-6-cloro-1-benzotiofen-2-carboxilato de etilo (**C7**).

Se agregó sulfanilacetato de etilo (3,10 ml, 28,3 mmol) por goteo a una solución a 0 °C de 4-cloro-2-fluorobenzonitrilo (4,00 mg, 25,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (26 ml). Después de agitarla durante 30 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 M; 7,71 ml, 38,6 mol) y se continuó la agitación durante 2 horas más. Luego, se agregó agua (50 ml); el precipitado resultante se recolectó por filtración y se liofilizó para obtener **C7** como un sólido blanco. Rendimiento: 6,52 g, 25,5 mmol, 99 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,71 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 5,87 (br s, 2H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

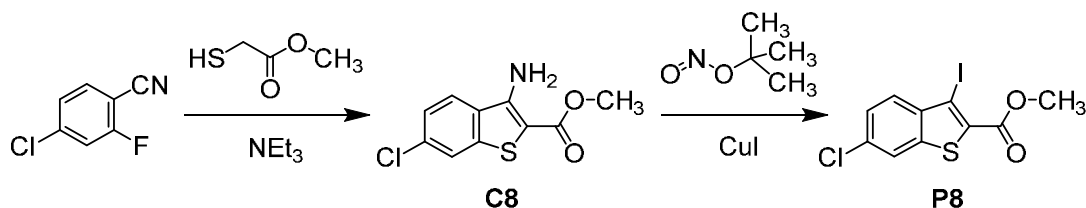
Etapa 2. Síntesis de 3-bromo-6-cloro-1-benzotiofen-2-carboxilato de etilo (**P7**).

A una suspensión de bromuro de cobre(II) (3,69 mg, 16,5 mmol) a 0 °C y nitrito de *ter*-butilo (2,48 ml, 20,8 mmol) en acetonitrilo (140 ml) se le agregó **C7** (3,52 mg, 13,8 mmol) en porciones. Luego de que se agitara la mezcla de reacción a 0 °C durante 15 minutos, se dejó agitar a temperatura ambiente (26 °C) durante 1 hora, tras lo cual se vertió en ácido clorhídrico (0,5 M; 200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (200 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó material que se combinó con el producto de una reacción similar realizada con **C7** (3,00 g, 11,7 mmol),

lo que produjo **P7** como un sólido amarillo. Rendimiento combinado: 5,69 g, 17,8 mmol, 70 %. LCMS m/z 320,7 (patrón de isótopo de bromocloro observado) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 4,44 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Preparación P8

6-cloro-3-yodo-1-benzotiofen-2-carboxilato de metilo (**P8**)



Etapa 1. Síntesis de 3-amino-6-cloro-1-benzotiofen-2-carboxilato de metilo (**C8**).

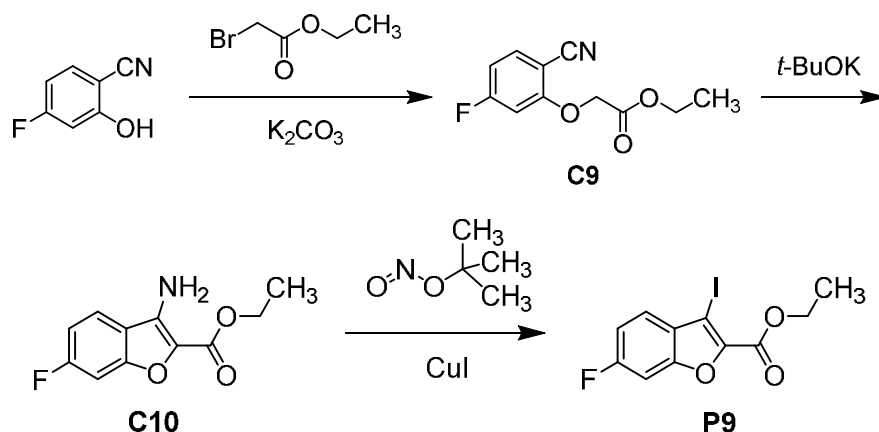
Una mezcla de 4-cloro-2-fluorobenzonitrilo (400 mg, 2,57 mmol), sulfanilacetato de metilo (0,241 ml, 2,70 mmol) y trietilamina (1,11 ml, 7,96 mmol) en dimetilsulfóxido (1,2 ml) se irradió durante 20 minutos a 130 °C en un sintetizador de microondas Biotage Initiator+. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente en una corriente de aire comprimido, se vertió en agua helada; el sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó con agua para proporcionar **C8** como sólido gris, que se utilizó en la química posterior sin purificación. Rendimiento: 560 mg, 2,32 mmol, 90 %. LCMS m/z 242,0 (patrón de isótopo de cloro observado) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (br s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 6-cloro-3-yodo-1-benzotiofen-2-carboxilato de metilo (**P8**).

Se agregó nitrito de *ter*-butilo (0,372 ml, 3,10 mmol) por goteo a una suspensión de **C8** (500 mg, 2,07 mmol) y yoduro de cobre(I) (591 mg, 3,10 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Tras agitar la mezcla de reacción a 20 °C durante 16 horas, se ajustó el pH a aproximadamente 3 y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener **P8** como un sólido blanco. Rendimiento: 200 mg, 0,567 mmol, 27 %. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Preparación P9

6-fluoro-3-yodo-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo (**P9**)



Etapa 1. Síntesis de (2-ciano-5-fluorofenoxi)acetato de etilo (C9**).**

A una mezcla de 4-fluoro-2-hidroxibenzonitrilo (8,50 g, 62,0 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se le agregó carbonato de potasio (17,1 g, 124 mmol), seguido de bromoacetato de etilo (12,4 g, 74,3 mmol). Luego de agitar la mezcla de reacción a 15 °C durante 3 horas, se filtró; el filtrado se concentró al vacío para obtener **C9** como un sólido amarillo. Rendimiento: 14,9 g, cuantitativo asumido. LCMS m/z 224,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,59 (dd, $J = 8,6, 6,2$ Hz, 1H), 6,78 (ddd, $J = 8,6, 7,8, 2,3$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 10,1, 2,3$ Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 3-amino-6-fluoro-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo (C10**).**

Se agregó por goteo una solución de **C9** (8,00 g, 35,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a una solución a 0 °C de *ter*-butóxido de potasio (6,44 g, 57,4 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Luego, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 150 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, para obtener **C10** como un sólido amarillo. Rendimiento: 6,68 g, 29,9 mmol, 84 %. LCMS m/z 224,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,49 (dd, $J = 8,7, 5,3$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Hz, 1H), 7,01 (ddd, $J = 8,9, 8,9, 2,2$ Hz, 1H), 4,98 (br s, 2H), 4,43 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

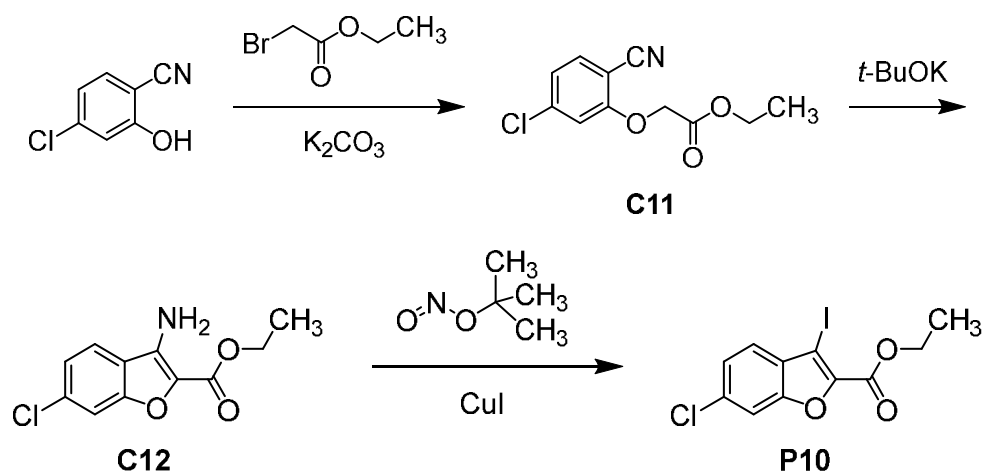
Etapa 3. Síntesis de 6-fluoro-3-yodo-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo (P9**).**

A una suspensión de yoduro de cobre(I) (2,56 g, 13,4 mmol) y **C10** (2,00 g, 8,96 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se le agregó nitrito de *ter*-butilo (1,61 ml, 13,5 mmol) en porciones, tras lo cual la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y a temperatura ambiente (15 °C) durante 16 horas. Luego se vertió en ácido clorhídrico (1 M; 15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó

secuencialmente con solución acuosa de sulfito de sodio (3 x 40 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: de 0 % a 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo), para obtener **P9** como un sólido amarillo. Rendimiento: 190 mg, 0,569 mmol, 6 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,50 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,15 (ddd, J = 9,0, 9,0, 2,2 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Preparación P10

6-cloro-3-yodo-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo (**P10**)



Etapla 1. Síntesis de (5-cloro-2-cianofenoxi)acetato de etilo (**C11**).

A una solución de 4-cloro-2-hidroxibenzonitrilo (9,00 g, 58,6 mmol) en acetonitrilo (290 ml) se le agregó carbonato de potasio (16,2 g, 117 mmol), seguido de bromoacetato de etilo (11,7 g, 70,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 16 horas. Luego se filtró; el filtrado se concentró al vacío para proporcionar **C11** como un sólido blanco. Rendimiento: 13,5 g, 56,3 mmol, 96 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla 2. Síntesis de 3-amino-6-cloro-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo (**C12**).

Se agregó una solución de **C11** (13,5 g, 56,3 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) por goteo a una solución a 0 °C de *ter*-butóxido de potasio (10,1 g, 90,0 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 horas, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, para obtener **C12** como un sólido. Rendimiento: 8,70 g, 36,3 mmol, 64 %. LCMS

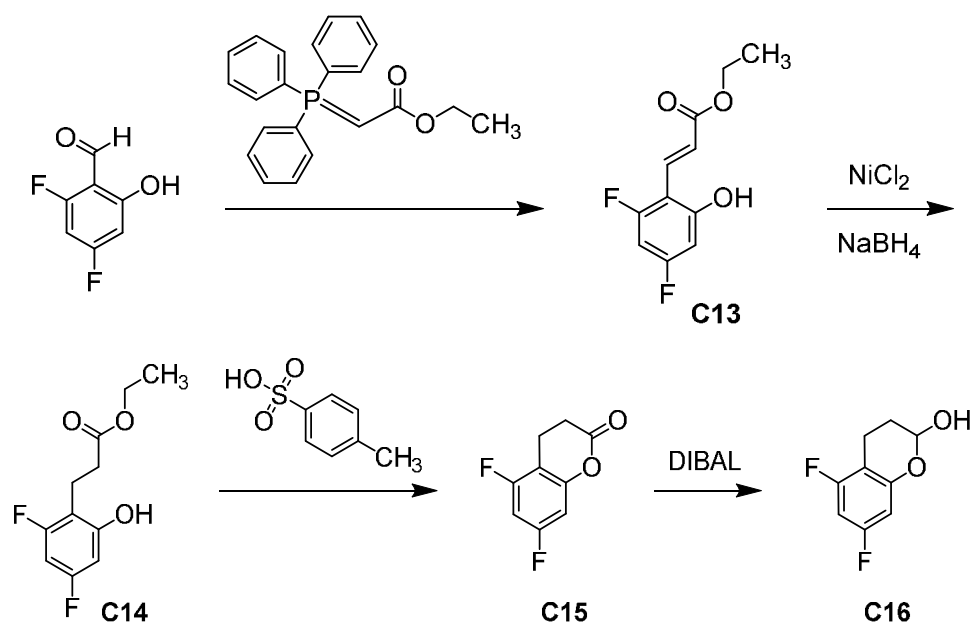
m/z 239,9 (patrón de isótopo de cloro observado) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 4,44 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

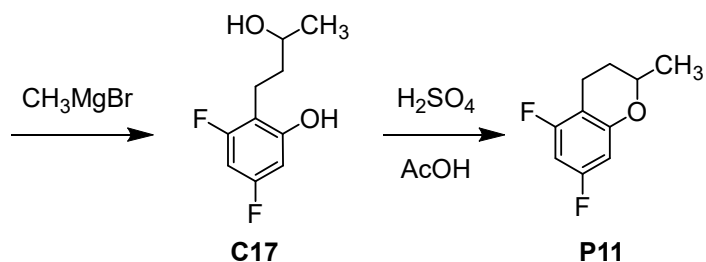
Etapa 3. Síntesis de 6-cloro-3-yodo-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo (**P10**).

Una suspensión de C12 (7,40 g, 30,9 mmol) y yoduro de cobre(I) (8,82 g, 46,3 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se calentó hasta 45 °C, tras lo cual se agregó una solución de nitrito de *ter*-butilo (5,55 ml, 46,7 mmol) en acetonitrilo (4 ml). Luego de agitar la mezcla de reacción a 45 °C durante 2 horas, se concentró al vacío y se trató con ácido clorhídrico diluido hasta que el pH de la mezcla fuera aproximadamente 3. Luego de la extracción con acetato de etilo (3 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 50 ml), se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: de 0 % a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo), para obtener **P10** como un sólido blanco. Rendimiento: 1,12 g, 3,20 mmol, 10 %. LCMS m/z 350,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, mitad del cuarteto AB, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, componente de sistema ABX, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Preparación P11

5,7-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (**P11**)





Etapa 1. Síntesis de (2E)-3-(2,4-difluoro-6-hidroxifenil)prop-2-enoato de etilo (**C13**).

A una solución de (trifenil- λ^5 -fosfanilideno)acetato de etilo (8,48 g, 24,3 mmol) en diclorometano (50 ml) se le agregó en porciones a una solución de 2,4-difluoro-6-hidroxibenzaldehído (50 %; 7,00 g, 22 mmol) en diclorometano (100 ml). Luego de agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante la noche, se concentró al vacío; el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: de 0 % a 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener **C13** como un sólido amarillo. Rendimiento: 2,71 g, 11,9 mmol, 54 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,03 (br s, 1H), 7,96 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,49 (ddd, J = 9,7, 2, 2 Hz, 1H), 6,41 (ddd, J = 11,0, 9,0, 2,5 Hz, 1H), 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 3-(2,4-difluoro-6-hidroxifenil)propanoato de etilo (**C14**).

Se agregó hexahidrato de cloruro de níquel(II) (3,39 g, 14,3 mmol) a una solución a 0 °C de **C13** (2,71 g, 11,9 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (90 ml) y metanol (16 ml). Una vez que el hexahidrato de cloruro de níquel(II) se disolvió por completo, se agregó lentamente porciones de borohidruro de sodio (1,80 g, 47,6 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción se agitara a 0 °C durante 1 hora. Se agregó cuidadosamente agua (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener **C14** como un aceite amarillo. Rendimiento: 2,88 g; corregido de acetato de etilo residual: 2,35 g, 10,2 mmol, 86 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,42 (br s, 1H), 6,47 (ddd, J = 10,1, 2,6, 1,8 Hz, 1H), 6,38 (ddd, J = 10,0, 8,9, 2,6 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,87 – 2,81 (m, 2H), 2,73 – 2,67 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de 5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-ona (**C15**).

A una solución de **C14** (de la etapa anterior; 2,88 g que contienen 2,35 g de **C14**, 10,2 mmol) en tolueno (60 ml) se le agregó ácido p-toluenosulfónico (215 mg, 1,25 mmol), tras lo cual la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 16 horas. Después de concentrar la mezcla al vacío, se trató con agua (50 ml) y se extrajo con

acetato de etilo (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la purificación mediante cromatografía en gel de sílice [gradiente: de 0 % a 20 % de acetato de etilo en (5:1 éter de petróleo/diclorometano)] se obtuvo **C15** como un sólido amarillo. Rendimiento: 1,70 g, 9,23 mmol, 90 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,68 – 6,61 (m, 2H), 3,03 – 2,96 (m, 2H), 2,82 – 2,76 (m, 2H).

Etapas 4. Síntesis de 5,7-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano-2-ol (**C16**).

Se agregó lentamente una solución de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (DIBAL, 1 M; 7,82 ml, 7,82 mmol) a una solución a -78 °C de **C15** (1,20 g, 6,52 mmol) en diclorometano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2,5 horas, tras lo cual se agregó ácido clorhídrico (1 M; 20 ml) a 0 °C; la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (26 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice [gradiente: de 0 % a 20 % de acetato de etilo en (5:1 éter de petróleo/diclorometano)] proporcionó **C16** como un aceite amarillo. Rendimiento: 700 mg, 3,76 mmol, 58 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,44 – 6,34 (m, 2H), 5,64 – 5,60 (m, 1H), 3,15 (br d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,85 – 2,67 (m, 2H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,99 – 1,87 (m, 1H).

Etapas 5. Síntesis de 3,5-difluoro-2-(3-hidroxibutil)fenol (**C17**).

Se agregó por goteo una solución de bromuro de metilmagnesio en dietiléter (3,0 M; 3,76 ml, 11,3 mmol) a una solución de **C16** (700 g, 3,76 mmol) a 0 °C en tetrahidrofurano (18 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos, luego se agitó a 25 °C durante 2,5 horas, tras lo cual se vertió en ácido clorhídrico (1 M; 15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 12 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar **C17** como un aceite amarillo. Rendimiento: 540 mg, 2,67 mmol, 71 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,43 (ddd, *J* = 10,2, 2,1, 2,1 Hz, 1H), 6,41 – 6,34 (m, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 1H), 2,85 – 2,65 (m, 2H), 1,82 – 1,63 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

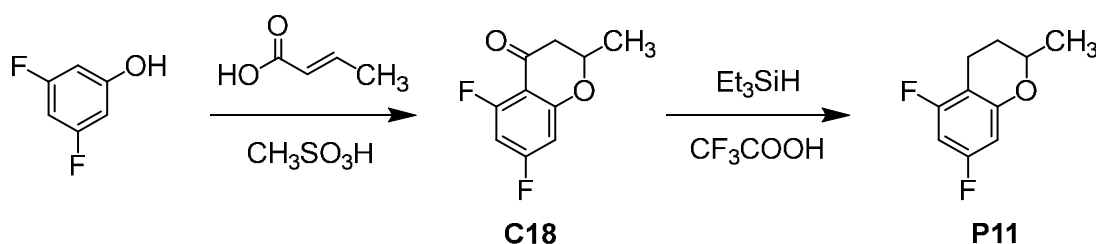
Etapas 6. Síntesis de 5,7-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano (**P11**).

A una solución de **C17** (540 mg, 2,67 mmol) en ácido acético (6 ml) se le agregó ácido sulfúrico (50 %; 6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. Luego, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo (relación 5:1; 3 x 6 ml). Las capas orgánicas combinadas se

lavarón con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (15 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener **P11** como un aceite marrón. Rendimiento: 350 mg, 1,90 mmol, 71 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,38 – 6,29 (m, 2H), 4,17 – 4,07 (m, 1H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,72 – 1,59 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Preparación alternativa de P11

5,7-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano (**P11**)



Etapa 1. Síntesis de 5,7-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-4*H*-1-benzopiran-4-ona (**C18**).

se agregó ácido (2*E*)-but-2-enoico (1,72 g, 20,0 mmol) a una solución de 3,5-difluorofenol (2,60 g, 20,0 mmol) en ácido metanosulfónico (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas, tras lo cual se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (2 x 50 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (60 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (0 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **C18** como un aceite amarillo. Rendimiento: 569 mg, 2,87 mmol, 14 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,53 – 6,41 (m, 2H), 4,66 – 4,54 (m, 1H), 2,69 – 2,64 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

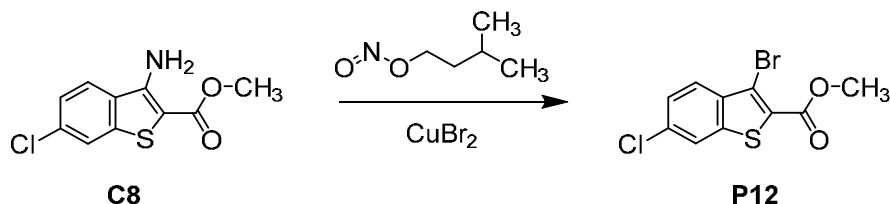
Etapa 2. Síntesis de 5,7-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano (**P11**).

A una solución de **C18** (569 mg, 2,87 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se le agregó trietilsilano (2,29 ml, 14,3 mmol), tras lo cual la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 días. Después de ajustar el pH a 7 mediante la adición de una solución acuosa de bicarbonato de sodio, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 6 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo) proporcionó **P11** como un aceite incoloro. Rendimiento: 416 mg, 2,26 mmol, 79 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*), de una reacción similar de menor escala realizada mediante el uso de **C18**: δ 6,37 – 6,30 (m, 2H), 4,12 (dq, J = 10,1, 6,3, 2,1 Hz, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,66 – 2,55 (m, 1H), 2,00 (dddd, J = 13,8, 6,3, 3,1, 2,2 Hz, 1H),

1,65 (dddd, $J = 13,7, 11,3, 10,1, 5,8$ Hz, 1H), 1,39 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Preparación P12

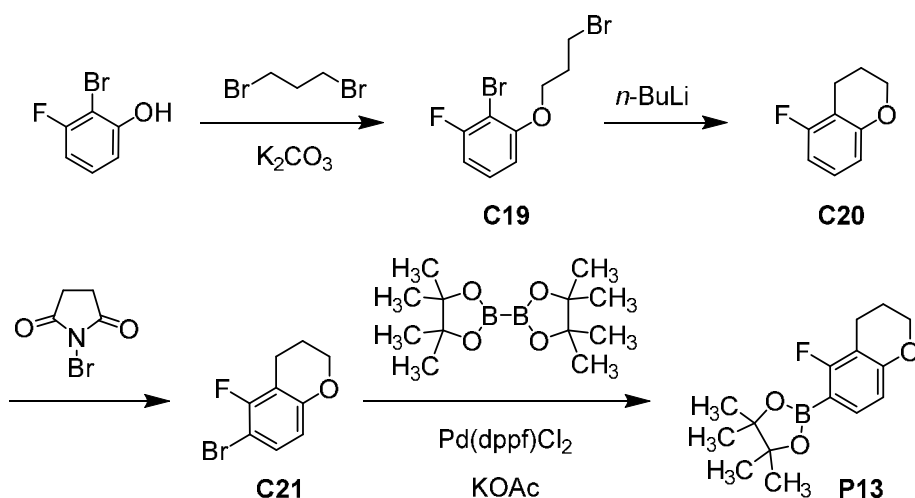
3-bromo-6-cloro-1-benzotiofen-2-carboxilato de metilo (P12)



A una solución a 0 °C de nitrito de *ter*-butilo (0,385 ml, 3,24 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le agregó bromuro de cobre(II) (806 mg, 3,61 mmol), seguido de la adición en porciones de **C8** (560 mg, 2,32 mmol). Luego, se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta 25 °C y se agitó a esa temperatura durante 2 horas, tras lo cual se trató con ácido clorhídrico (1 M; 30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico (1 M; 2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: de 0 % a 2 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener **P12** como un sólido blanco. Rendimiento: 350 mg, 1,15 mmol, 50 %. LCMS m/z 304,9 (patrón de isótopo de bromocloro observado) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

Preparación P13

5-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (P13)



Etapa 1. Síntesis de 2-bromo-1-(3-bromopropoxi)-3-fluorobenceno (**C19**).

Se agregaron carbonato de potasio (6,51 g, 47,1 mmol) y 1,3-dibromopropano

(7,17 ml, 70,6 mmol) a una solución de 2-bromo-3-fluorofenol (4,50 g, 23,6 mmol) en acetonitrilo (45 ml), tras lo cual la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. Luego se concentró al vacío, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío a presión reducida. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: de 0 % a 1 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **C19** como un aceite incoloro. Rendimiento: 5,56 g, 17,8 mmol, 75 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,23 (ddd, *J* = 8,3, 8,3, 6,4 Hz, 1H), 6,78 (ddd, *J* = 8,3, 8,1, 1,2 Hz, 1H), 6,71 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,18 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,68 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,42 – 2,34 (m, 2H).

Etapas 2. Síntesis de 5-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (**C20**).

A una solución a -78 °C de **C19** (5,56 mg, 17,8 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le agregó una solución de *n*-butil litio en hexano (2,5 M; 9,27 ml, 23,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. Luego se calentó hasta 25 °C y se agitó a esa temperatura durante 16 horas, tras lo cual el análisis de LCMS indicó la conversión a **C20**: LCMS *m/z* 153,1 [M+H]⁺. Se agregó agua (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con metil *ter*-butil éter (3 x 50 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener **C20** como aceite amarillo. Rendimiento: 2,70 g, 17,7 mmol, 99 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,06 – 6,99 (m, 1H), 6,62 – 6,54 (m, 2H), 4,20 – 4,15 (m, 2H), 2,74 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,04 – 1,96 (m, 2H).

Etapas 3. Síntesis de 6-bromo-5-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (**C21**).

Se agregó *N*-bromosuccinimida (2,34 g, 13,1 mmol) a una solución de **C20** (2,00 g, 13,1 mmol) en acetonitrilo (20 ml). Después de agitar la mezcla a 25 °C durante 16 horas, se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con metil *ter*-butil éter (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío; tras lo cual de la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 1 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **C21** como un aceite incoloro. Rendimiento: 1,60 g, 6,92 mmol, 53 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,21 (br dd, *J* = 8,8, 8,0 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 2H), 2,77 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,03 – 1,95 (m, 2H).

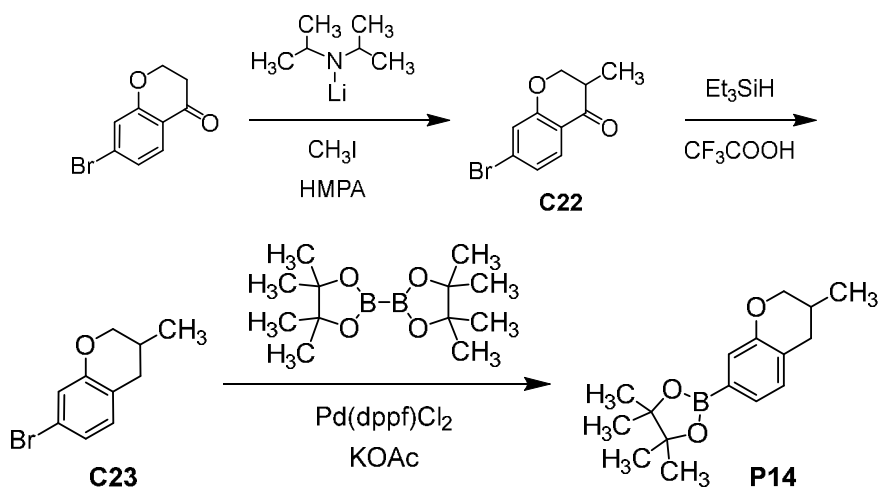
Etapas 4. Síntesis de 5-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-

2*H*-1-benzopirano (**P13**).

Una mezcla de **C21** (200 mg, 0,866 mmol), acetato de potasio (297 mg, 3,03 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (330 mg, 1 30 mmol), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) (63 mg, 86 μ mol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 100 °C durante 16 horas, tras lo cual la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua (30 ml) y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: de 0 % a 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar **P13** como un sólido blanco. Rendimiento: 120 mg, 0,431 mmol, 50 %. LCMS m/z 279,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,45 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 5,8, 4,5$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,02 – 1,94 (m, 2H), 1,34 (s, 12H).

Preparación P14

3-Metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano (**P14**)



Etapa 1. Síntesis de 7-bromo-3-metil-2,3-dihidro-4*H*-1-benzopiran-4-ona (**C22**).

Se preparó una solución de diisopropilamida de litio de la siguiente manera: A una solución a -78 °C de diisopropilamina (4,31 ml, 30,8 mmol) en tetrahydrofurano (50 ml) se le agregó una solución de *n*-butilitio (2,4 M; 11,9 ml, 28,6 mmol), tras lo cual la mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 1 hora.

Una solución de 7-bromo-2,3-dihidro-4*H*-1-benzopirano-4-ona (5,00 g, 22,0 mmol) y *N,N,N',N',N'',N''*-hexametilfosfórica (HMPA; 19,1 ml, 110 mmol) en tetrahydrofurano (70 ml) se enfrió hasta -78 °C y se trató con la solución de diisopropilamida de litio preparada anteriormente. Después de agitar la mezcla de

reacción a -78 °C durante 1 hora, se agregó una solución de yodometano (15,6 g, 110 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) por goteo. Al final de esta adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después de la adición de la solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml), la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se concentraron al vacío. De la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 15 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **C22** como un sólido amarillo. Rendimiento: 2,50 g, 10,4 mmol, 47 %. LCMS m/z 240,9 (patrón de isótopo de bromo observado) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 2H), 4,51 (dd, J = 11,4, 5,1 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 11,3, 11,1 Hz, 1H), 2,92 – 2,80 (m, 1H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapla 2. Síntesis de 7-bromo-3-metil-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano (**C23**).

A una solución de **C22** (3,50 g, 14,5 mmol) en ácido trifluoroacético (30 ml) se le agregó trietilsilano (25 ml, 160 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas, tras lo cual se concentró al vacío y se dividió entre acetato de etilo (20 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío; el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: de 0 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener **C23** como un sólido blanco. Rendimiento: 3,01 g, 13,3 mmol, 92 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 6,98 – 6,92 (m, 2H), 6,87 (br d, mitad del cuarteto AB, J = 7,8 Hz, 1H), 4,16 (ddd, J = 10,6, 3,4, 2,0 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 10,6, 9,4 Hz, 1H), 2,77 (ddd, J = 16,2, 5,2, 2,0 Hz, 1H), 2,36 (dd, J = 16,2, 9,8 Hz, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

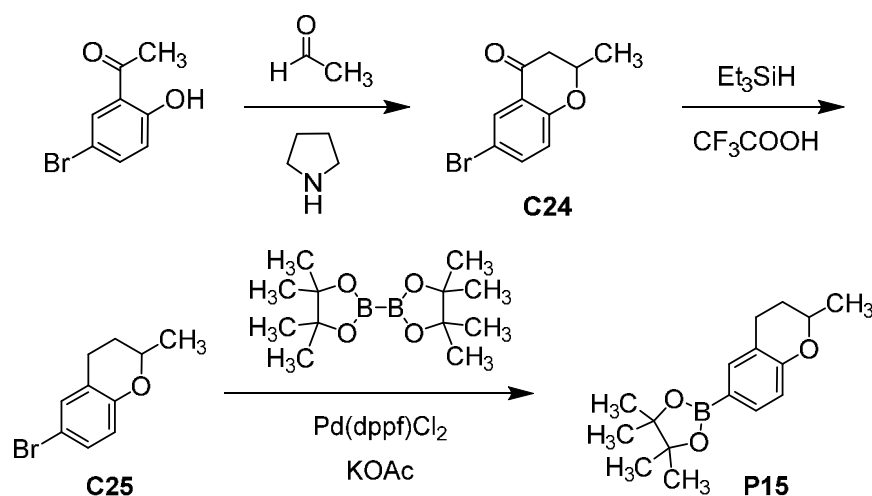
Etapla 3. Síntesis de 3-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano (**P14**).

Se agitó una mezcla de **C23** (3,0 g, 13 mmol), acetato de potasio (4,54 g, 46,3 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (5,03 g, 19,8 mmol), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (967 mg, 1,32 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60 ml) a 100 °C durante 16 horas. Se agregó acetato de etilo (150 ml), y se filtró la mezcla resultante. Después de que el filtrado se lavara con agua (2 x 300 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. De la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: de 0 % a 15 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **P14** como un sólido blanco. Rendimiento: 2,70 g, 9,85 mmol, 76 %. LCMS m/z

275,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,03 (br d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,16 (ddd, *J* = 10,6, 3,4, 2,0 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J* = 10,6, 9,4 Hz, 1H), 2,84 (ddd, *J* = 16,4, 5,3, 1,9 Hz, 1H), 2,45 (dd, *J* = 16,5, 9,7 Hz, 1H), 2,20 – 2,07 (m, 1H), 1,32 (s, 12H), 1,03 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Preparación P15

2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano
(P15)



Etapa 1. Síntesis de 6-bromo-2-metil-2,3-dihidro-4*H*-1-benzopiran-4-ona (**C24**).

Se agregó pirrolidina (3,31 g, 46,5 mmol) a una solución de 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)etan-1-ona (10,0 g, 46,5 mmol) en etanol (200 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 20 °C durante 30 minutos, se calentó hasta 70 °C, tras lo cual se agregó una solución de acetaldehído (5,0 M en tetrahidrofurano; 46,5 ml, 232 mmol) en etanol (100 ml) por goteo durante 1,5 horas. Al final de la adición, se continuó agitando a 70 °C durante 1 h. El análisis de LCMS en este momento indicó la conversión a **C24**: LCMS *m/z* 241,1 (patrón de isótopo de bromo observado) [M+H]⁺. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se agregó a agua (300 ml); la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo una mezcla de sólido y aceite, que se tomó en heptano caliente y se refrigeró para generar **C24** como un aceite amarillo luego de la filtración. Rendimiento: 2,44 g, 10,1 mmol, 22 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,64 – 4,52 (m, 1H), 2,73 – 2,60 (m, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 6-bromo-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano (**C25**).

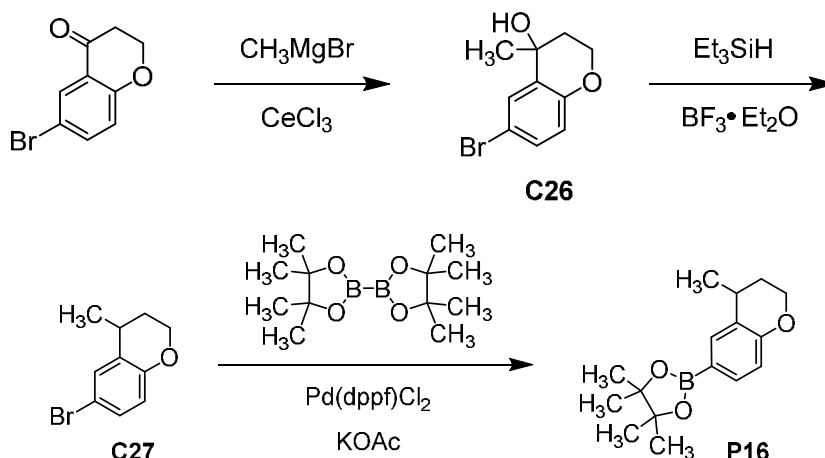
Se agregó trietilsilano (25 ml, 160 mmol) a una solución de **C24** (3,94 g, 16,3 mmol) en ácido trifluoroacético (25 ml). Después de calentar la mezcla de reacción a 50 °C durante 16 horas, se la concentró al vacío, se la diluyó con acetato de etilo (100 ml) y basificó a pH 8 mediante la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **C25** como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 3,00 g, 13,2 mmol, 81 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,18 – 7,13 (m, 2H), 6,67 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,11 (dq, *J* = 10,1, 6,2, 2,1 Hz, 1H), 2,83 (br ddd, componente de sistema ABXY, *J* = 16,6, 11,5, 6,1 Hz, 1H), 2,71 (ddd, componente de sistema ABXY, *J* = 16,7, 5,6, 3,1 Hz, 1H), 1,97 (dddd, *J* = 13,6, 6,1, 3,2, 2,2 Hz, 1H), 1,68 (dddd, *J* = 13,6, 11,5, 10,1, 5,6 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano (**P15**).

Se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (5,03 g, 19,8 mmol), acetato de potasio (4,55 g, 46,4 mmol), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (964 mg, 1,32 mmol) a una solución de **C25** (3,00 g, 13,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml). Luego, el recipiente de reacción se evacuó y se cargó con nitrógeno; este ciclo de evacuación se repitió dos veces, tras lo cual la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. Luego de agregar agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), la mezcla resultante se filtró y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron en forma secuencial con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 5 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **P15** como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 2,56 g, 9,34 mmol, 71 %. LCMS *m/z* 275,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,57 – 7,50 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,16 (dq, *J* = 10,1, 6,3, 2,2 Hz, 1H), 2,84 (br ddd, componente de sistema ABXY, *J* = 16,4, 11,3, 5,9 Hz, 1H), 2,75 (ddd, componente de sistema ABXY, *J* = 16,4, 5,5, 3,2 Hz, 1H), 1,99 (dddd, *J* = 13,6, 5,8, 3,3, 2,2 Hz, 1H), 1,71 (dddd, *J* = 13,6, 11,4, 10,0, 5,7 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,33 (s, 12H).

Preparación P16

4-metilo-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano
(**P16**)



Etapa 1. Síntesis de 6-bromo-4-metilo-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano-4-ol (**C26**).

Se agregó cloruro de cerio(III) (2,17 g, 8,80 mmol) a una solución de 6-bromo-2,3-dihidro-4*H*-1-benzopirano-4-ona (4,00 g, 17,6 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), tras lo cual la mezcla se refrigeró hasta -50 °C y se trató mediante goteo con una solución de cloruro de metilmagnesio en dietiléter (3,0 M; 17,6 ml, 52,8 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25 °C durante 16 horas y luego se agitó a 25 °C durante dos días. Se agregó la solución acuosa saturada de cloruro de amonio (80 ml); la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml); y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **C26** como un sólido blanco. Rendimiento: 2,60 g, 10,7 mmol, 61 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,58 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,32 – 4,17 (m, 2H), 2,08 – 2,03 (m, 2H), 1,85 (br s, 1H), 1,61 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 6-bromo-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano (**C27**).

Se agregó éterato de dietilo de trifloruro de boro (98 %, 2,14 g, 14,8 mmol) mediante goteo a una solución a 0 °C de **C26** (1,20 g, 4,94 mmol) y trietilsilano (2,87 g, 24,7 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron en sulfato de sodio (20 ml), se filtraron y se concentraron al vacío. De la

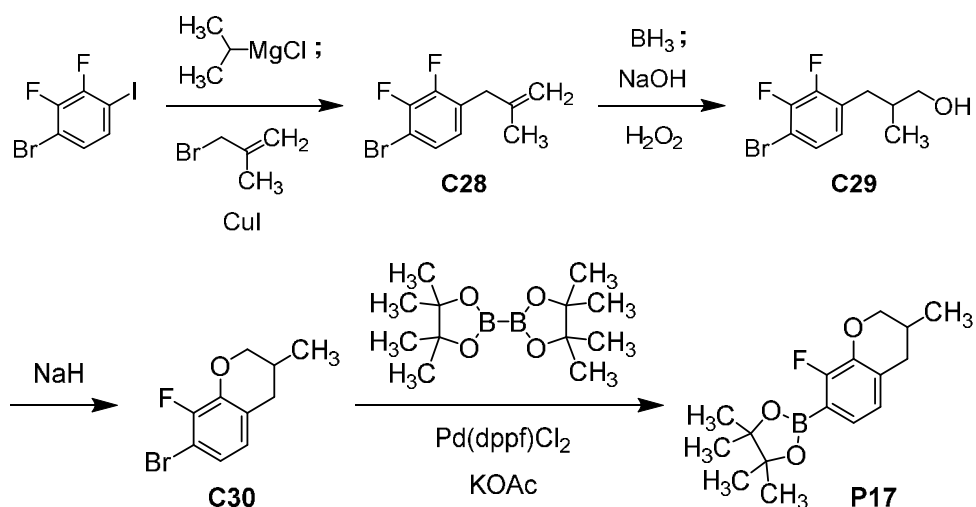
cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 1 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **C27** como un líquido incoloro y transparente. Rendimiento: 801 mg, 3,53 mmol, 71 %. GCMS m/z 226 (patrón de isótopo de bromo observado) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,25 (dd, $J = 2,4, 1,0$ Hz, 1H), 7,16 (ddd, $J = 8,7, 2,4, 0,7$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 2H), 2,98 – 2,86 (m, 1H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Etapla 3. Síntesis de 4-metilo-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-yl)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (**P16**).

Se desgasificó una mezcla de **C27** (300 mg, 1,32 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (839 mg, 3,30 mmol) y acetato de potasio (259 mg, 2,64 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) con nitrógeno durante 1 minuto, tras lo cual se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (96,7 mg, 0,132 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. Luego, se filtró y la filtración se concentró al vacío, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida; y de la cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo) se obtuvo **P16** como un líquido amarillo y transparente. Rendimiento: 350 mg

Preparación P17

8-fluoro-3-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (**P17**)



Etapla 1. Síntesis de 1-bromo-2,3-difluoro-4-(2-metilprop-2-en-1-ilo)benceno (**C28**).

Se agregó una solución de (propan-2-ilo)cloruro de magnesio (2 M; 4,08 ml, 8,16 mmol) mediante goteo a una solución de 1-bromo-2,3-difluoro-4-yodobenceno

(2,00 g, 6,27 mmol) a -20 °C en tetrahidrofurano (10 ml). Luego de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos, esta se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 50 minutos adicionales, tras lo cual se agregó yoduro de cobre(I) (299 mg, 1,57 mmol) y se continuó agitando a 0 °C durante 10 minutos. Luego, se agregó 3-bromo-2-metilprop-1-eno (931 mg, 6,90 mmol); la mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 16 horas. Luego, se trató con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml), se diluyó con éter de petróleo (8 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener **C28** como un aceite amarillo. Rendimiento: 1,48 g, 5,99 mmol, 96 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,23 (ddd, *J* = 8,3, 6,1, 2,1 Hz, 1H), 6,89 – 6,83 (m, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,69 (br s, 1H), 3,33 (s, 2H), 1,71 (s, 3H).

Etapla 2. Síntesis de 3-(4-bromo-2,3-difluorofenilo)-2-metilpropan-1-ol (**C29**).

Se agregó una solución de borano en tetrahidrofurano (1 M; 8,39 ml, 8,39 mmol) mediante goteo a una solución de **C28** (1,48 g, 5,99 mmol) a 0 °C en tetrahidrofurano (10 ml). Luego de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos, se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y se refrigeró de vuelta hasta 0 °C. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (3 M; 9,98 ml, 29,9 mmol), seguida de peróxido de hidrógeno (30 % en agua; 3,06 ml, 30,0 mmol) y se continuó agitando durante 30 minutos, tras lo cual la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó a esa temperatura durante 1,5 horas adicionales. Luego de refrigerarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (3 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **C29** como un aceite incoloro. Rendimiento: 800 mg, 3,02 mmol, 50 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,22 (ddd, *J* = 8,2, 6,1, 2,0 Hz, 1H), 6,85 (ddd, *J* = 8,3, 6,9, 2,0 Hz, 1H), 3,51 (dd, *J* = 5,5, 5,5 Hz, 2H), 2,81 (ddd, *J* = 13,5, 6,1, 1,6 Hz, 1H), 2,48 (ddd, *J* = 13,6, 8,2, 1,6 Hz, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H), 1,48 – 1,36 (m, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapla 3. Síntesis de 7-bromo-8-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano (**C30**).

Se agregó hidruro de sodio (dispersión de 60 % en aceite mineral; 315 mg, 7,88 mmol) a una solución **C29** a 0 °C (950 mg, 3,58 mmol) en una mezcla de tolueno (16 ml) y N,N-dimetilformamida (4 ml), tras lo cual la mezcla de reacción se agitó

durante 16 horas a 25 °C. Se agregó la solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y la mezcla resultante se diluyó con agua (15 ml) y éter de petróleo (9 ml) y se extrajo con éter de petróleo (3 x 9 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, y se obtuvo **C30** como una solución amarilla (2,7 ml). Una porción de esta solución se progresó directamente a la siguiente etapa.

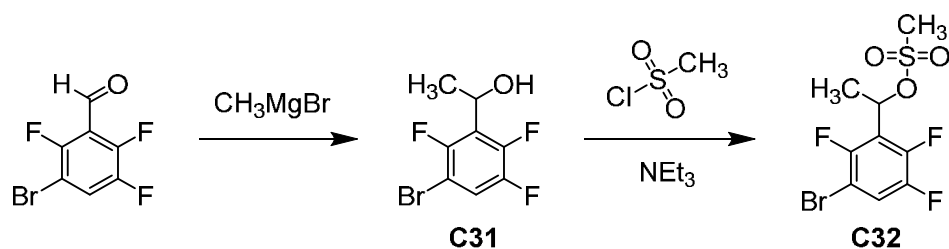
El producto de una reacción similar que se llevó a cabo con el uso de **C29** se sometió a cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo) para obtener una muestra purificada de **C30**: ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,96 (dd, J = 8,4, 6,2 Hz, 1H), 6,69 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,28 (ddd, J = 10,7, 3,5, 1,9 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 10,6, 9,4 Hz, 1H), 2,81 (ddd, J = 16,4, 5,1, 1,9 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 16,3, 9,7 Hz, 1H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

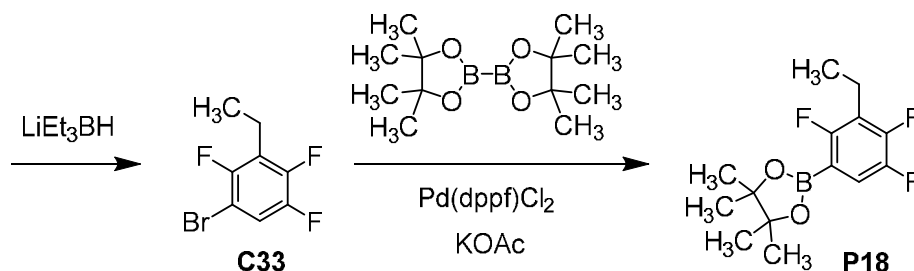
Etapas 4. Síntesis de 8-fluoro-3-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (**P17**).

Se agregó acetato de potasio (232 mg, 2,36 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (86,6 mg, 0,118 mmol) a una mezcla de **C30** (una porción de la solución de la etapa anterior; 1,8 ml, $\leq$ 2,39 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (361 mg, 1,42 mmol) en tolueno (10 ml). Luego, el recipiente de reacción se evacuó y se cargó con nitrógeno; este ciclo de evacuación se repitió dos veces, tras lo cual la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. Luego, se filtró, y la filtración se concentró al vacío y se purificó mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo) y se obtuvo **P17** como un aceite amarillo. Rendimiento: 189 mg, 0,647 mmol, 27 % en 2 etapas. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,12 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 6,79 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,25 (ddd, J = 10,5, 3,5, 2,0 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 10,6, 9,5 Hz, 1H), 2,85 (br dd, componente de sistema ABX, J = 16,6, 5,0 Hz, 1H), 2,45 (dd, componente de sistema ABX, J = 16,7, 9,7 Hz, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 1H), 1,34 (s, 12H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Preparación P18

2-(3-etil-2,4,5-trifluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**P18**)





Etapa 1. Síntesis de 1-(3-bromo-2,5,6-trifluorofenil)etan-1-ol (C31).

Se agregó una solución de bromuro de metilmagnesio (3 M; 4,58 ml, 13,7 mmol) mediante goteo a una solución de 3-bromo-2,5,6-trifluorobenzaldehído (2,19 g, 9,16 mmol) a -78 °C en tetrahidrofurano (30 ml). Luego la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, luego a 0 °C durante 1,5 horas, tras lo cual se la vertió en solución acuosa de cloruro de amonio (100 ml) y se la extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío; de la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 7 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **C31**, que se combinó con el producto de una reacción similar que se llevó a cabo con el uso de 3-bromo-2,5,6-trifluorobenzaldehído (500 mg, 2,09 mmol) para obtener **C31** como un aceite incoloro. Rendimiento combinado: 2,40 g, 9,41 mmol, 84 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,34 (ddd, *J* = 8,6, 8,5, 6,4 Hz, 1H), 5,32 – 5,21 (m, 1H), 2,27 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 1,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 1-(3-bromo-2,5,6-trifluorofenil)etil metanosulfonato (C32).

Se agregó una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,824 ml, 10,6 mmol) en diclorometano (12 ml) mediante goteo a una solución refrigerada con hielo de **C31** (1,90 g, 7,45 mmol) y trietilamina (2,07 ml, 14,9 mmol) en diclorometano (25 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos, se particionó entre diclorometano (50 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 16 % de acetato de etilo en éter de petróleo) y se obtuvo **C32** como un aceite incoloro. Rendimiento: 2,40 g, 7,20 mmol, 97 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,44 (ddd, *J* = 8,9, 8,1, 6,3 Hz, 1H), 6,08 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,81 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de 1-bromo-3-etil-2,4,5-trifluorobenceno (C33).

Se agregó una solución de trietilborohídrido de litio (1 M; 14,4 ml, 14,4 mmol) mediante goteo a una solución de **C32** (2,40 g, 7,20 mmol) refrigerada con hielo en tetrahidrofurano (24 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos,

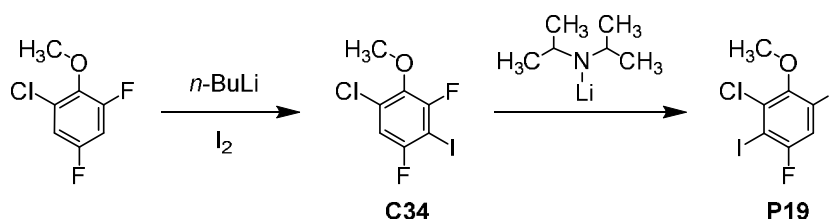
luego se trató mediante goteo con agua (50 ml) a 0 °C y se diluyó con éter de petróleo (20 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida a 20 °C. De la cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo) se obtuvo **C33** como un aceite incoloro. Rendimiento: 1,31 g, 5,48 mmol, 76 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,24 (ddd, *J* = 9, 8, 6,5 Hz, 1H), 2,75 (qt, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Etapla 4. Síntesis de 2-(3-etil-2,4,5-trifluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**P18**).

Se desgasificó una mezcla de **C33** (400 mg, 1,67 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (850 mg, 3,35 mmol), agua de potasio (328 mg, 3,34 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (122 mg, 0,167 mmol) en 1,4-dioxano (8,4 ml) con nitrógeno durante 2 minutos, luego se calentó a 95 °C durante 16 horas. De la concentración al vacío se obtuvo un residuo, que luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener **P18** como un aceite amarillo. Rendimiento: 330 mg, 1,15 mmol, 69 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,34 (ddd, *J* = 9,7, 9,7, 5,2 Hz, 1H), 2,70 (qt, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Preparación P19

3-cloro-1,5-difluoro-2-yodo-4-metoxibenceno (**P19**)



Etapla 1. Síntesis de 1-cloro-3,5-difluoro-4-yodo-2-metoxibenceno (**C34**).

Se agregó una solución de n-butilitio (2,5 M; 2,67 ml, 6,68 mmol) mediante goteo en una solución de 1-cloro-3,5-difluoro-2-metoxibenceno (1,09 g, 6,10 mmol) a -65 °C en tetrahidrofurano (33 ml). Luego de agitar la mezcla de reacción a -65 °C durante 1 hora, se agregó yoduro (1,56 g, 6,15 mmol) y la mezcla de reacción se dejó secar a temperatura ambiente y agitar a 20 °C durante 2 horas. Se agregó la solución acuosa de cloruro de amonio (10 ml), y la mezcla resultante se extrajo con éter de petróleo (3 x 10 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener **C34** como un aceite marrón. Rendimiento: 1,68 g, 5,52 mmol, 90 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,99 (dd, *J*

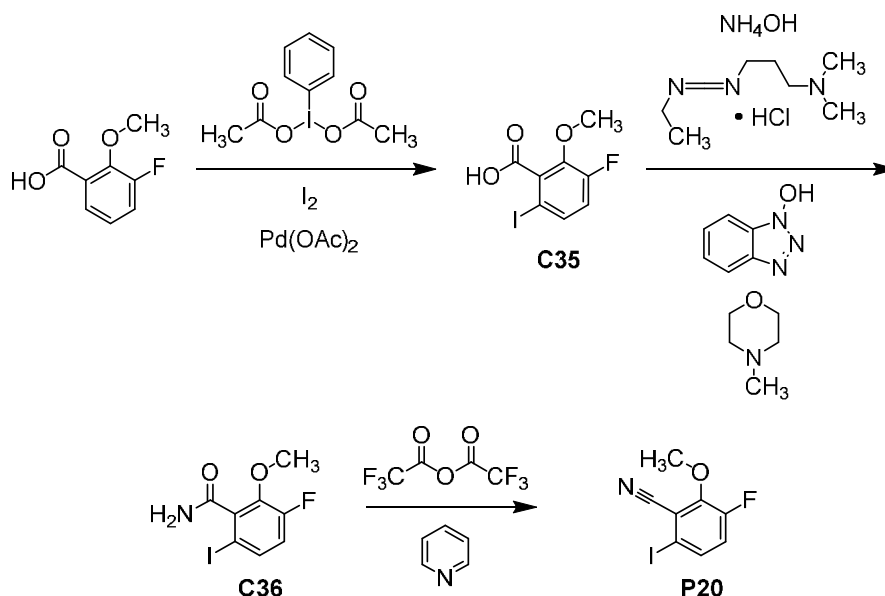
= 7,3, 2,3 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 3-cloro-1,5-difluoro-2-yodo-4-metoxibenceno (**P19**).

A una solución a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ de **C34** (1,68 mg, 5,52 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le agregó una solución de diisopropilamida de litio (2 M; 3,59 ml, 7,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. Luego de inactivar la reacción mediante la adición de la solución acuosa de cloruro de amonio (5 ml), la mezcla de reacción se extrajo con éter de petróleo (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (6 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener **P19** como un aceite amarillo. Rendimiento: 1,23 g, 4,04 mmol, 73 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 6,91 (dd, J = 10,4, 7,6 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

Preparación P20

3-fluoro-6-yodo-2-metoxibezonitrilo (**P20**)



Etapa 1. Síntesis de ácido 3-fluoro-6-yodo-2-metoxibenzoico (**C35**).

Se agregó acetato de paladio(II) (66,0 g, 0,294 mmol) a una mezcla de ácido 3-fluoro-2-metoxibenzoico (1,00 g, 5,88 mmol), (diacetoxiyodo)benceno (1,89 g 5,87 mmol) y yodo (1,49 g, 5,87 mmol) en N,N -dimetilformamida (30 ml), tras lo cual la mezcla de reacción se agitó a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 horas. Luego, se diluyó con solución acuosa de sulfato de sodio (40 ml) y la mezcla resultante se ajustó a un pH de aproximadamente 4. Luego de la extracción con acetato de etilo (3 x 25 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en éter de

petróleo) se obtuvo **C35** como un caucho incoloro (1,20 g); este material contenía impurezas mediante análisis ^1H NMR. Una porción de este lote se usó en la siguiente etapa. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*), solo picos de producto: δ 7,49 (dd, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 11,2, 8,7 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 2,0 Hz, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 3-fluoro-6-yodo-2-metoxibenzamida (**C36**).

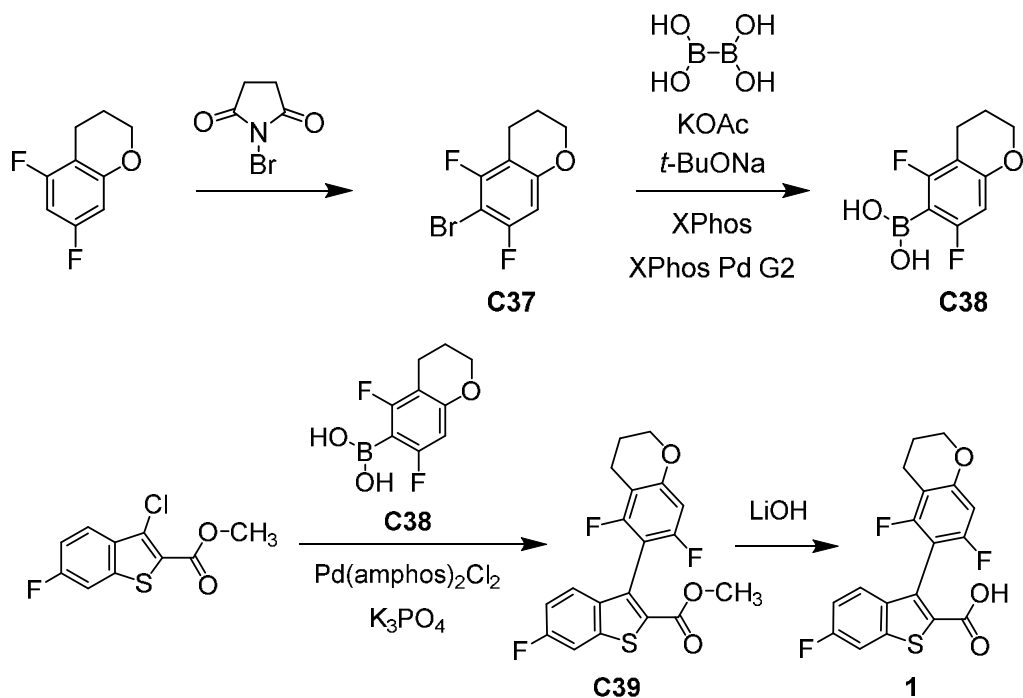
Una mezcla de **C35** (de la etapa previa; 200 mg, <0,676 mmol), 1*H*-benzotriazol-1-ol (274 mg, 2,03 mmol) y 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-hidrocloruro de etilcarbodiimida (298 mg, 1,55 mmol) en tetrahidrofurano (3,5 ml) se agitó a 15 °C durante 1 hora, tras lo cual se agregaron 4-metilmorfolina (226 mg, 2,23 mmol) y solución de hidróxido de amonio (1,5 ml) y se continuó la agitación a 15 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua (4 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (5 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener **C36** como un sólido blanco. Rendimiento: 86 mg, 0,29 mmol, 30 % en 2 etapas. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (br s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 11,5, 8,7 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 1,3 Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de 3-fluoro-6-yodo-2-metoxibenzonitrilo (**P20**).

Se agregó anhídrido de trifluoroacético (306 mg, 1,46 mmol) a una mezcla de **C36** (86,0 mg, 0,29 mmol) y piridina (0,236 ml, 2,92 mmol) a 15 °C en diclorometano (2,0 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 15 °C durante 16 horas, se la concentró a presión reducida, se la diluyó con agua (5 ml) y se la extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (3 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **P20** como un caucho incoloro. Rendimiento: 79 mg, 0,285 mmol, 98 %. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,70 (dd, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 12,1, 8,7 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 2,8 Hz, 3H).

Ejemplo 1

Ácido 3-(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**1**).



Etapa 1. Síntesis de 6-bromo-5,7-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano (**C37**).

Se agregó *N*-Bromosuccinimida (819 mg, 4,60 mmol) a una mezcla de 5,7-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano (783 mg, 4,60 mmol) a 0 °C en acetonitrilo (20 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 horas, se la diluyó con agua y se la extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, de la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo) se obtuvo **C37** como un sólido blanco. Rendimiento: 855 mg, 3,43 mmol, 75 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,46 (dd, *J* = 9,8, 2,1 Hz, 1H), 4,20 – 4,15 (m, 2H), 2,75 – 2,69 (m, 2H), 2,02 – 1,94 (m, 2H).

Etapa 2. Síntesis de ácido (5,7-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)borónico (**C38**).

Un recipiente de reacción que contenía **C37** (920 mg, 3,69 mmol), acetato de potasio (906 mg, 9,23 mmol), ter-butóxido de sodio (4 mg, 40 μmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (XPhos Pd G2; 29 mg, 37 μmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos; 53 mg, 0,11 mmol) se purgó con nitrógeno. Se agregaron metanol (20 ml), etano-1,2-diol (2 ml) y tetrahidroxidiborano (364 mg, 4,06 mmol) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos, tras lo cual se calentó hasta 50 °C (temperatura interna) durante 6 horas. Luego, la mezcla de reacción se

concentró al vacío, se la diluyó con agua (20 ml) y se la extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Luego de la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **C38** como un sólido amarillo. Según análisis de ^1H NMR, este material contenía impurezas. Rendimiento: 243 mg, <1,14 mmol, <31 %. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), picos característicos: δ 6,40 (dd, J = 9,9, 1,5 Hz, 1H), 4,18 – 4,10 (m, 2H), 2,62 – 2,56 (m, 2H), 1,94 – 1,85 (m, 2H).

Etapa 3. Síntesis de metilo 3-(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato (**C39**).

A una solución de metilo 3-cloro-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato (114 mg, 0,466 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se le agregaron **C38** (100 mg, 0,47 mmol), fosfato tripotásico (198 mg, 0,933 mmol), bis[di-ter-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaldio(II) [$\text{Pd}(\text{amphos})_2\text{Cl}_2$; 33 mg, 47 μmol] y agua (0,25 ml). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 minutos, se agitó a 110 °C durante 16 horas, tras lo cual el análisis de LCMS indicó la presencia de **C39**: LCMS m/z 379,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y se sometieron a cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo), de lo que se obtuvo **C39** como un sólido blanco. Rendimiento: 10 mg, 26 μmol , 6 %. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,75 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,48 (br dd, J = 9,2, 5,2 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 10,8, 1,9 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 5,9, 4,5 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,75 (br dd, J = 6,5, 6,5 Hz, 2H), 2,09 – 2,00 (m, 2H).

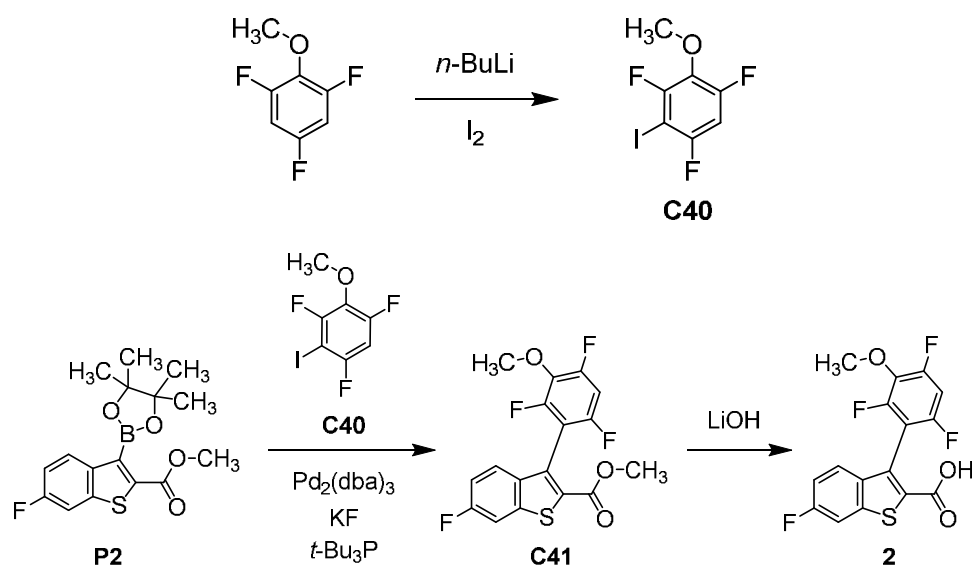
Etapa 4. Síntesis de ácido 3-(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-fluoro-1-benzotiofen-2-carboxílico (**1**).

Se agregó una solución de hidróxido de litio (3,8 mg, 0,16 mmol) en agua (1,0 ml) a una solución de **C39** (10 mg, 26 μmol) en una mezcla de metanol (1,0 ml) y tetrahidrofurano (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas, tras lo cual se diluyó con agua (20 ml), se la concentró al vacío para remover metanol y tetrahidrofurano y se la lavó con diclorometano (3 x 25 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron en sulfato de

sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 3-(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-ilo)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**1**) como un sólido amarillo. Rendimiento: 2,6 mg, 7,1 μ mol, 27 %. LCMS m/z 365,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,72 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,44 (br dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 10,7, 1,9 Hz, 1H), 4,28 – 4,22 (m, 2H), 2,75 (br dd, J = 6,5, 6,5 Hz, 2H), 2,08 – 2,00 (m, 2H).

Ejemplo 2

Ácido 6-fluoro-3-(2,4,6-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**2**)



Etapla 1. Síntesis de 1,3,5-trifluoro-2-yodo-4-metoxibenceno (**C40**).

Se agregó una solución de *n*-butilio (2,5 M; 9,50 ml, 23,8 mmol) mediante goteo a una solución de 1,3,5-trifluoro-2-metoxibenceno (3,5 g, 22 mmol) a -70°C a -75°C en tetrahidrofurano (40 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 75 minutos a -75°C , se trató mediante goteo con una solución de yodo (9,97 g, 39,3 mmol) en tetrahidrofurano (22 ml). La mezcla de reacción agitó durante 20 minutos adicionales, tras lo cual se dejó calentar a temperatura ambiente, se la diluyó con dietiléter y se la lavó con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La capa acuosa se extrajo una vez con dietiléter, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío a temperatura de baño de 35°C ; se obtuvo **C40** como un aceite amarillo. Rendimiento: 6,15 g, 21,4 mmol, 97 %. GCMS m/z 288,1 $[M^+]$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,03 (ddd, J = 10,7, 8,0, 2,4 Hz, 1H), 3,92 (br s, 3H).

Etapla 2. Síntesis de metilo 6-fluoro-3-(2,4,6-trifluoro-3-metoxifenilo)-1-benzotiofeno-2-carboxilato (**C41**).

Se desgasificó una suspensión de **C40** (100 mg, 0,347 mmol), **P2** (117 mg,

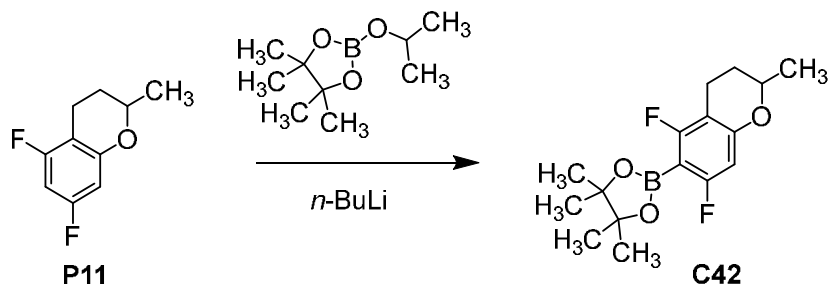
0,348 mmol), fluoruro de potasio (40,3 mg, 0,694 mmol) y tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) [Pd₂(dba)₃; 15,9 mg, 17,4 μmol], en una mezcla de 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) con nitrógeno durante 1 minuto, tras lo cual se agregó tri-ter-butilfosfina (7,02 mg, 34,7 μmol). Luego de agitar la mezcla de reacción a 75 °C durante 16 horas, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener **C41** como un caucho incoloro. Rendimiento: 40,0 mg, 0,108 mmol, 31 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,58 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,44 (br dd, *J* = 9,1, 5,1 Hz, 1H), 7,17 (ddd, *J* = 8,9, 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,86 (ddd, *J* = 11,0, 9,1, 2,3 Hz, 1H), 4,00 (br s, 3H), 3,84 (s, 3H).

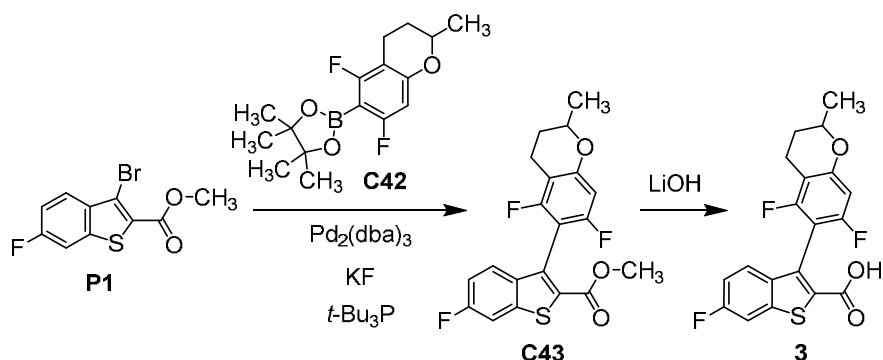
Etapla 3. Síntesis de ácido 6-fluoro-3-(2,4,6-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**2**).

Se agregó hidróxido de litio (25,9 mg, 1,08 mmol) a una solución de **C41** (40,0 mg, 0,108 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (2 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas, tras lo cual se acidificó a un pH de aproximadamente 3 mediante la adición de ácido clorhídrico. Después de extraer la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 3 ml), las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron mediante HPLC de fase inversa (Columna Phenomenex Gemini C18, 50 x 250 mm, 10 μm; fase móvil A: agua que contenía 0,225 % de ácido fórmico; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 48 % a 68 % de B; velocidad de flujo: 25 ml/minuto), para obtener ácido 6-fluoro-3-(2,4,6-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**2**) como un sólido blanco. Rendimiento: 10,4 mg, 29,2 μmol, 27 %. LCMS *m/z* 354,9 [M-H]⁻. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,60 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,45 (br dd, *J* = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 7,18 (ddd, *J* = 8,8, 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (ddd, *J* = 10,8, 9,0, 2,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

Ejemplo 3

Ácido 3-(5,7-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-6-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**3**)





Etapa 1. Síntesis de 5,7-difluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (**C42**).

Se agregó una solución de *n*-butilitio en hexano (2,5 M; 1,63 ml, 4,08 mmol) mediante goteo a una solución de **P11** (300 mg, 1,63 mmol) a -65 °C en tetrahydrofurano (8 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a -65 °C durante 1 hora, se agregó 4,4,5,5-tetrametil-2-(propano-2-iloxy)-1,3,2-dioxaborolano (909 mg, 4,89 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se agregó la solución acuosa de cloruro de amonio (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: de 0 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **C42** como un aceite amarillo. Rendimiento: 350 mg, 1,13 mmol, 69 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,31 (dd, *J* = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 4,18 – 4,10 (m, 1H), 2,82 – 2,71 (m, 1H), 2,65 – 2,51 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,70 – 1,58 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,36 (s, 12H).

Etapa 2. Síntesis de metilo 3-(5,7-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato (**C43**).

Se desgasificó una suspensión de **P1** (110 mg, 0,380 mmol), fluoruro de potasio (72,9 mg, 1,25 mmol) y **C42** (165 mg, 0,532) en una mezcla de tetrahydrofurano (2,0 ml) y agua (0,2 ml) con nitrógeno durante 2 minutos, tras lo cual se agregaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (6,97 mg, 7,61 μmol) y tri-*tert*-butilfosfina (80 mg, 0,4 mmol). Después de que la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas, se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo), se obtuvo **C43** como un caucho incoloro. La examinación del espectro ¹H NMR sugiere que este material existe como una mezcla de rotámeros. Rendimiento: 110 mg, 0,280 mmol, 74 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,55 (dd, *J* = 8,5, 2,3

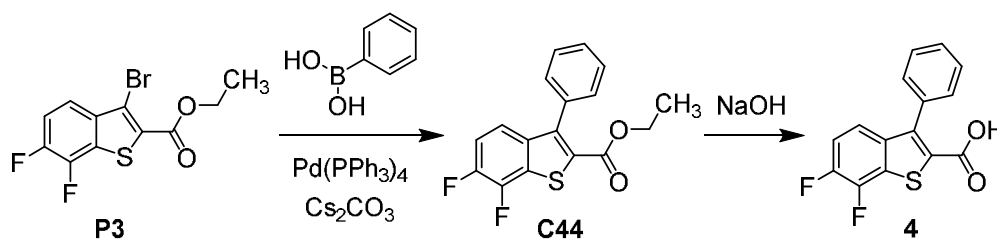
Hz, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 6,55 – 6,49 (m, 1H), 4,25 – 4,17 (m, 1H), [3,84 (s) and 3,83 (s), total 3H], 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,77 – 2,64 (m, 1H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,80 – 1,65 (m, 1H), 1,44 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de ácido 3-(5,7-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**3**)

Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (82,3 mg, 1,96 mmol) a una solución de **C43** (110 mg, 0,280 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1 ml), metanol (0,2 ml) y agua (1 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 horas, se la ajustó a un pH de aproximadamente 4 y se la extrajo con acetato de etilo (3 x 4 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (8 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía preparativa de capa fina (eluyente: 1:1 éter de petróleo / acetato de etilo) para obtener ácido 3-(5,7-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**3**) como un sólido blanco. Rendimiento: 100 mg, 0,26 mmol, 93 %. LCMS m/z 379,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,60 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 1H), 7,10 (ddd, $J = 9,0, 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 10,7, 1,8$ Hz, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 1H), 2,90 – 2,76 (m, 1H), 2,76 – 2,61 (m, 1H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 1,74 – 1,61 (m, 1H), 1,41 (br d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 4

Ácido 6,7-difluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**4**)



Etapa 1. Síntesis de etilo 6,7-difluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxilato (**C44**).

A una suspensión de ácido fenilborónico (190 mg, 1,56 mmol) y **P3** (334 mg, 1,04 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se le agregaron carbonato de cesio (1,02 g, 3,13 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (120 mg, 0,104 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas, tras lo cual se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo) para obtener **C44** como un sólido blanco. Rendimiento: 67,7 mg, 0,213 mmol, 20 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d), picos característicos: δ 7,29 – 7,24 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 7,20 (ddd, $J = 9,8, 9,2, 6,8$

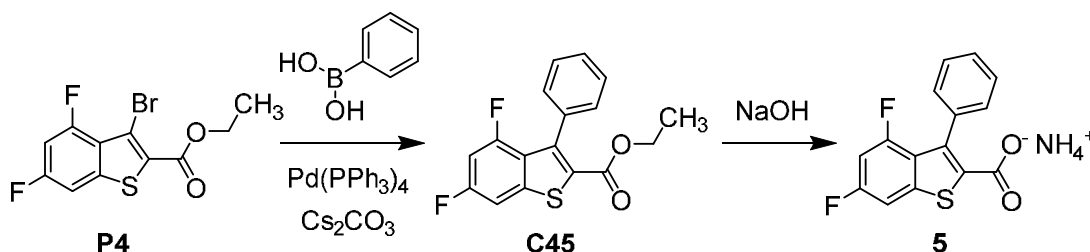
Hz, 1H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapla 2. Síntesis de ácido 6,7-difluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**4**).

A una suspensión de **C44** (67,7 mg, 0,213 mmol) en una mezcla de metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) se agregó una solución de hidróxido de sodio (42,5 mg, 1,06 mmol) en agua (0,5 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente (26 °C) durante 16 horas, se concentró al vacío y el residuo se acidificó a un pH de aproximadamente 6 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. De la filtración de la suspensión resultante se obtuvo un sólido, que se purificó mediante el uso de HPLC de fase inversa (Columna Phenomenex Gemini NX-C18, 30 x 75 mm, 3 μ m; fase móvil A: agua que contiene 0,05 % de hidróxido de amonio (v/v); fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0 % a 32 % de B; velocidad de flujo: 25 ml/minuto), para obtener ácido 6,7-difluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-caarboxílico (**4**) como un sólido blanco. Rendimiento: 15,3 mg, 52,7 μ mol, 25 %. LCMS m/z 291,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,57 – 7,43 (m, 4H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,24 (br dd, $J = 9, 4$ Hz, 1H).

Ejemplo 5

4,6-difluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio (**5**)



Etapla 1. Síntesis de etilo 4,6-difluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxilato (**C45**).

A una suspensión **P4** (400 mg, 1,25 mmol) y ácido fenilborónico (228 mg, 1,87 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (8,0 ml) y agua (2,0 ml) se le agregaron carbonato de cesio (1,22 g, 3,74 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (144 mg, 0,125 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a 90 °C durante 16 horas, el análisis de LCMS indicó la presencia de **C45**: LCMS m/z 318,9 $[M+H]^+$. Se removieron los solventes al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo), para obtener **C45** como un sólido blanco. Rendimiento: 282 mg, 0,886 mmol, 71 %.

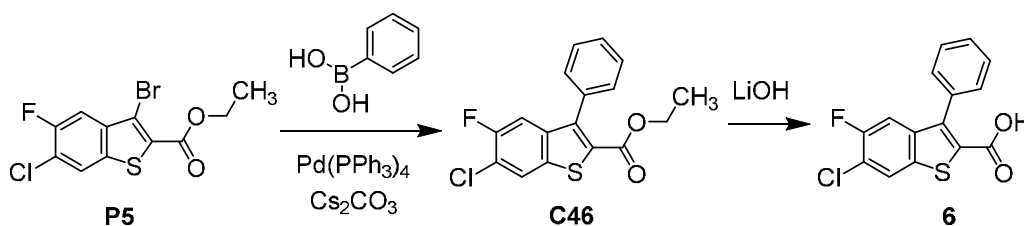
Etapla 2. Síntesis de 4,6-difluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio (**5**).

A una suspensión de **C45** (282 mg, 0,886 mmol) en una mezcla de metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se agregó una solución de hidróxido de sodio (177 mg, 4,42 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

(26 °C) durante 16 horas. Luego, se concentró al vacío y el residuo se acidificó a un pH de aproximadamente 6 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. De la filtración se obtuvo un sólido, que se purificó mediante HPLC de fase inversa (Columna Phenomenex Gemini NX-C18, 30 x 75 mm, 3 µm; fase móvil A: agua que contiene 0,05 % de hidróxido de amonio (v/v); fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 0 % a 31 % de B; velocidad de flujo: 25 ml/minuto), para obtener 4,6-difluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio (**5**) como un sólido blanco. Rendimiento: 91,4 mg, 0,315 mmol, 36 %. LCMS m/z 288,9 $[M-H]^-$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,67 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 5H), 7,05 (ddd, J = 11,9, 9,6, 2,3 Hz, 1H), 6,74 (br s, aproximadamente 4H).

Ejemplo 6

Ácido 6-cloro-5-fluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**6**)



Eta 1. Síntesis de etilo 6-cloro-5-fluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxilato (**C46**).

Se desgasificó una suspensión de **P5** (150 mg, 0,444 mmol), ácido fenilborónico (54,2 mg, 0,444 mmol) y carbonato de cesio (434 mg, 1,33 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5) con nitrógeno durante 1 minuto, tras lo cual se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (103 mg, 89,1 µmol). Luego de agitar la mezcla de reacción a 80 °C durante 16 horas, se filtró, la filtración se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 1 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener **C46** como un caucho incoloro. Rendimiento: 110 mg, 0,329 mmol, 74 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,91 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 3H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,27 (d, J = 9,4 Hz, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

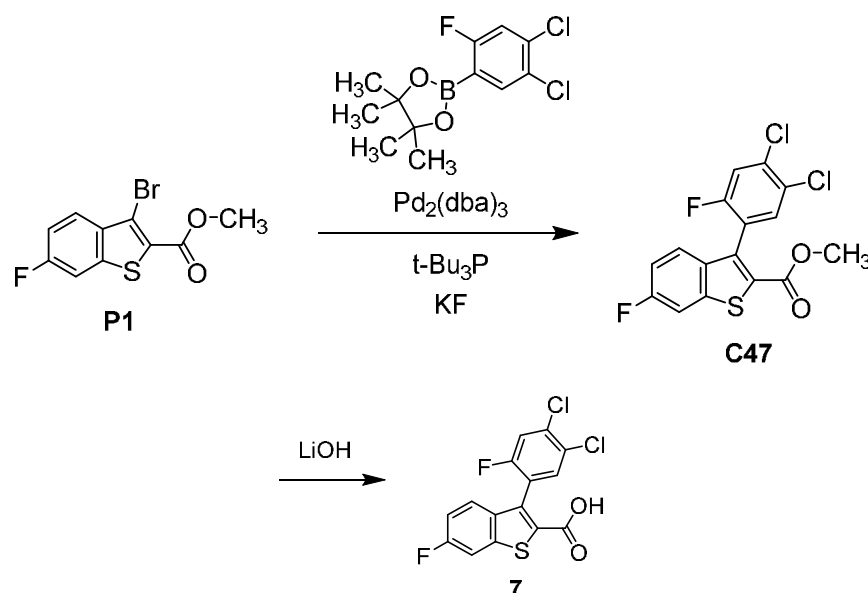
Eta 2. Síntesis de ácido 6-cloro-5-fluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**6**).

Una suspensión de **C46** (110 mg, 0,329 mmol) en una mezcla de metanol (1 ml), agua (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) se trató con monohidrato de hidróxido de litio (138 mg, 3,29 mmol). Tras agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 horas, se usó ácido clorhídrico (1 M; 2 ml) para ajustar el pH a aproximadamente 3, tras lo cual la se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. HPLC de fase inversa (Columna: Welch Xtimate C18, 30 x 100 mm, 3 μ m; fase móvil A: agua que contenía 0,225 % de ácido fórmico; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 45 % a 85 % de B; velocidad de flujo: 30 ml/minuto) para obtener ácido 6-cloro-5-fluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**6**) como un sólido blanco. Rendimiento: 31,6 mg, 0,103 mmol, 31 %. LCMS m/z 261,1 (patrón de isótopo de cloro observado) $[M-CO_2H]^-$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,14 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 3H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,22 (d, J = 9,8 Hz, 1H).

Ejemplo 7

Ácido 3-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**7**)



Etapla 1. Síntesis de metilo 3-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato (**C47**).

Un recipiente de reacción que contiene una suspensión de **P1** (175 mg, 0,605 mmol), 2-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (211 mg, 0,725 mmol), fluoruro de potasio (105 mg, 1,81 mmol), una solución de tri-terbutilfosfina en tolueno (1 M; 60,5 μ l, 60,5 μ mol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (55,4 mg, 60,5 μ mol) en una mezcla de tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) se evacuó y se cargó con nitrógeno. Este ciclo de evacuación se repitió dos veces, tras lo cual la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante la noche. Luego, se filtró; el filtrado se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 30 % de acetato de etilo en heptano), para obtener **C47** como un aceite amarillo. Rendimiento: 214 mg, 0,573 mmol, 95 %. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,77 (dd, J

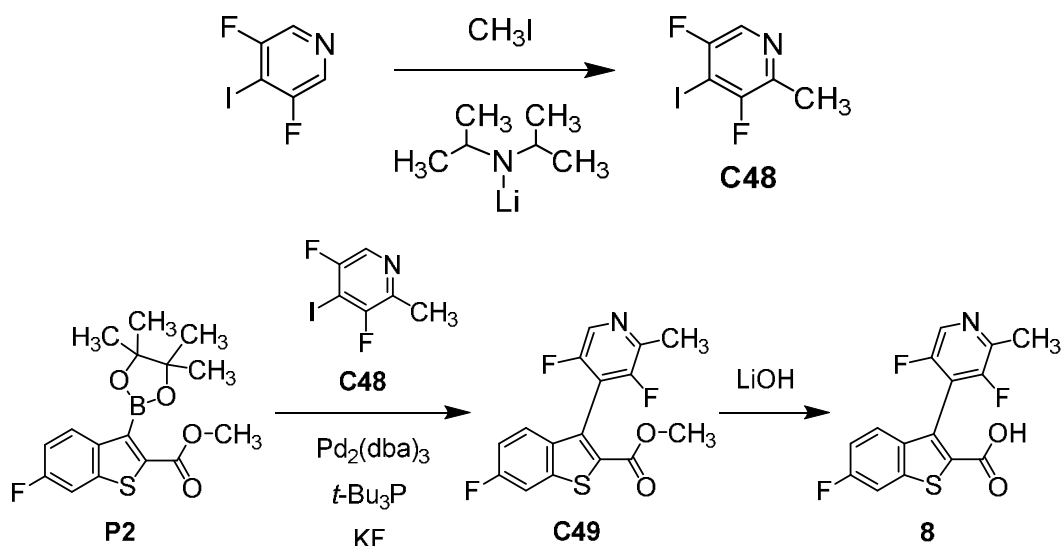
= 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,50 (br dd, $J = 9,0, 5,1$ Hz, 1H), 7,25 (ddd, $J = 9,0, 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de ácido 3-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**7**).

Una mezcla de **C47** (214 mg, 0,573 mmol), una solución acuosa de hidróxido de litio (1,0 M; 1,15 ml, 1,15 mmol) y tetrahidrofurano (2,9 ml) se calentó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción luego se particionó entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M; la capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Luego de haber triturado el residuo con heptano que contiene una pequeña cantidad de dietiléter, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 20 % de metanol en diclorometano). El material resultante se trituró con heptano para obtener ácido 3-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**7**) como un sólido blanco. Rendimiento: 94,8 mg, 0,264 mmol, 46 %. LCMS m/z 358,8 (patrón de isótopo de dicloro observado) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,77 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,49 (br dd, $J = 9,0, 5,0$ Hz, 1H), 7,25 (ddd, $J = 9,0, 9,0, 2,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 8

Ácido 3-(3,5-difluoro-2-metilpiridin-4-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**8**)



Etapa 1. Síntesis de 3,5-difluoro-4-yodo-2-metilpiridina (**C48**).

Se agregó una solución de diisopropilamida de litio (2 M; 2,28 ml, 4,56 mmol) a una solución de 3,5-difluoro-4-yodopiridina (1,00 g, 4,15 mmol) a -78 °C en tetrahidrofurano (15 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a -78 °C durante 1 hora, se agregó una solución de yodometano (648 g, 4,56 mmol) en tetrahidrofurano

(20 ml). La agitación continuó a -78 °C durante 1 hora, seguida de 16 horas a 25 °C, tras lo cual la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de cloruro de amonio (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (15 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo), de lo que se obtuvo **C48** como un sólido blanco (140 mg). Mediante ¹H NMR, este material fue principalmente el material inicial, pero contenía **C48** (relación de aproximadamente 4:1, material inicial / **C48**). ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*), solo picos de producto: δ 8,13 (s, 1H), 2,29 (dd, *J* = 1,7, 1,7 Hz, 3H).

Etapas 2. Síntesis de metilo 3-(3,5-difluoro-2-metilpiridina-4-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato (**C49**).

A una suspensión de **C48** (de la etapa anterior; 140 mg), **P2** (185 mg, 0,550 mmol) y fluoruro de potasio (95,7 mg, 1,65 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y agua (1,0 ml) se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (25,1 mg, 27,4 μmol), seguido de una solución de tri-ter-butilfosfina en tolueno (1 M; 54,9 μl, 54,9 μmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas, tras lo cual se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía preparativa de capa fina (eluyente: 15:1 éter de petróleo / acetato de etilo) se obtuvo **C49** como un sólido amarillo. Rendimiento: 40,0 mg, 0,119 mmol, 3 % en 2 etapas. LCMS *m/z* 337,9 [M+H]⁺.

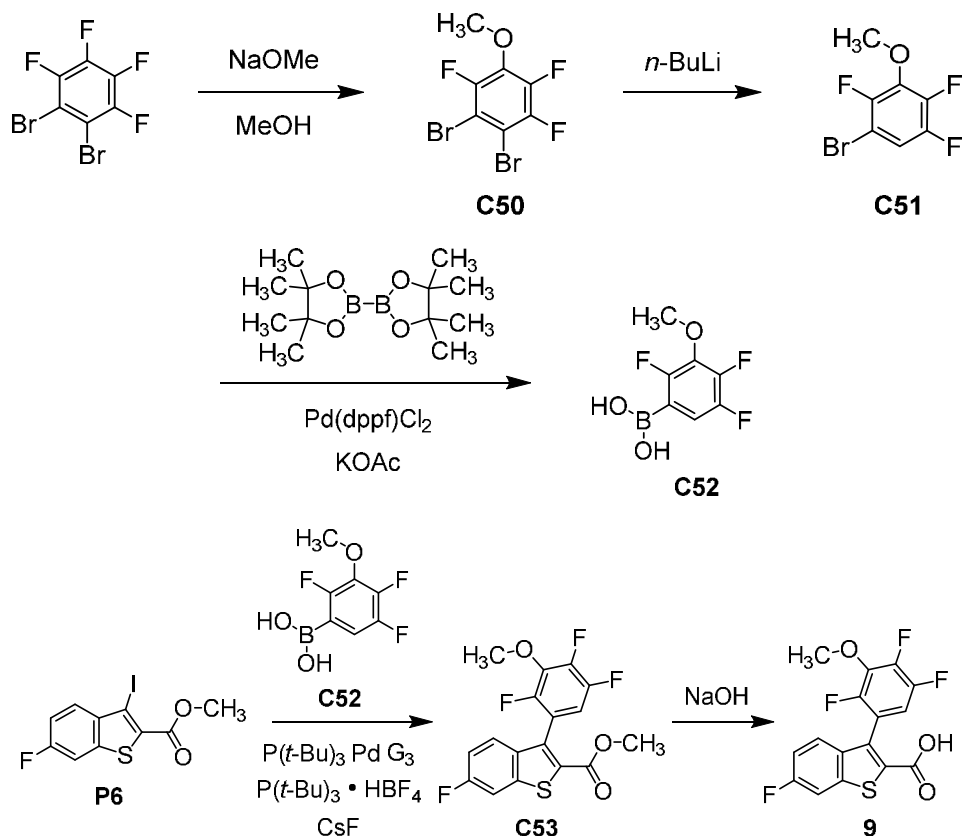
Etapas 3. Síntesis de 3-(3,5-difluoro-2-metilpiridina-4-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**8**).

Se agregó hidróxido de litio (28,4 mg, 1,19 mmol) a una suspensión de **C49** (40,0 mg, 0,119 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (3,0 ml), metanol (1,5 ml) y agua (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas, tras lo cual se concentró a presión reducida; se diluyó con agua (30 ml) y se acidificó a un pH de alrededor de 5 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron mediante HPLC de fase inversa (Columna YMC-Actus Triart C18, 30 x 150 mm, 5 μm; fase móvil A: agua que contiene 0,05 % de hidróxido de amonio (v/v); fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 20 % a 40 % de B; velocidad de flujo: 35 ml/minuto) para obtener ácido 3-(3,5-difluoro-2-metilpiridina-4-il)-

6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**8**) como un sólido blanco. Rendimiento: 2,78 mg, 8,60 μmol , 7 %. LCMS m/z 324,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,34 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,9, 5,2$ Hz, 1H), 7,12 (ddd, $J = 9,0, 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 2,34 (dd, $J = 1,6, 1,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 9

Ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**9**)



Etapla 1. Síntesis de 1,2-dibromo-3,4,6-trifluoro-5-metoxibenceno (**C50**).

Se agregó 1,2-dibromo-3,4,5,6-tetrafluorobenceno (25,0 g, 81,2 mmol) a una mezcla de metóxido de sodio en metanol (25 % en peso; 37,1 ml, 162 mmol) y metanol (125 ml). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante la noche, se la diluyó y se la extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener **C50** como un aceite amarillo claro. Se presume que este material representa una conversión cuantitativa y se llevó directamente a la siguiente etapa. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 4,06 (t, $J = 1,3$ Hz, 3H).

Etapla 2. Síntesis de 1-bromo-2,4,5-trifluoro-3-metoxibenceno (**C51**).

Se agregó una solución de n-butilio en hexano (2,5 M; 32,5 ml, 81,2 mmol) a

una solución de **C50** (26 g, 81 mmol) a -78 °C en dietiléter (813 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 horas. Luego, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con dietiléter; las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio y se filtraron a través de un cartucho de filtro hidrogenador que contiene gel de sílice. La filtración se concentró al vacío, mediante el uso de un baño de 30 °C, para obtener **C51** como un aceite amarillo y transparente (20 g, presunción cuantitativa). Este material se llevó a la siguiente etapa. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,36 (ddd, *J* = 9,7, 7,8, 6,1 Hz, 1H), 4,04 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).

Etapla 3. Síntesis de ácido (2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)borónico (**C52**).

Un recipiente de reacción que contiene **C51** (de la etapa anterior; 20 g, ≤81 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (52,7 g, 208 mmol), acetato de potasio (16,3 g, 166 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (6,07 g, 8,30 mmol) en 1,4-dioxano (830 ml) se evacuó y se cargó con nitrógeno. Este ciclo de evacuación se repitió dos veces, tras lo cual la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Luego, se filtró a través de un cartucho relleno con tierra diatomácea y el cartucho se enjuagó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron al vacío casi hasta secarse y luego se trataron con ácido clorhídrico 1 M. Después de agitar la mezcla la mezcla resultante durante aproximadamente 10 minutos, se la extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para obtener **C52** como un aceite negro (17,1 g). Este material se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS *m/z* 205,1 [M-H]⁻.

Etapla 4. Síntesis de metilo 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato (**C53**).

Un recipiente de reacción que contiene una suspensión de **P6** (20,0 g, 59,5 mmol), **C52** (de la Etapa 3, 17,1 g, ≤81 mmol), metanosulfonilo[(tri-ter-butilfosfina)-2-(2-aminobifenilo)]paldio(II) [P(*t*-Bu)₃ Pd G3; 3,40 g, 5,94 mmol], solución acuosa de fluoruro de cesio (1 M; 89,3 ml, 89,3 mmol) y tri-ter-tetrafluoroborato de butilfosfonio (17,3 g, 59,6 mmol) en tetrahidrofurano se evacuó y se cargó con nitrógeno. Este ciclo de evacuación se repitió dos veces, tras lo cual la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche. Luego se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua; la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en

sulfato de sodio, y se filtraron a través de un cartucho envasado con tierra diatomácea. El filtrado se concentró al vacío y se purificó dos veces mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de acetato de etilo en heptano), se obtuvo **C53** como un aceite marrón claro. Rendimiento: 17,3 g, 46,7 mmol, 78 %. LCMS m/z 339,1 $[M-OCH_3]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,58 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 7,46 (br dd, $J = 8,9, 5,1$ Hz, 1H), 7,16 (ddd, $J = 8,9, 8,9, 2,3$ Hz, 1H), 6,86 (ddd, $J = 9,9, 8,1, 6,0$ Hz, 1H), 4,09 (t, $J = 1,2$ Hz, 3H), 3,84 (s, 3H).

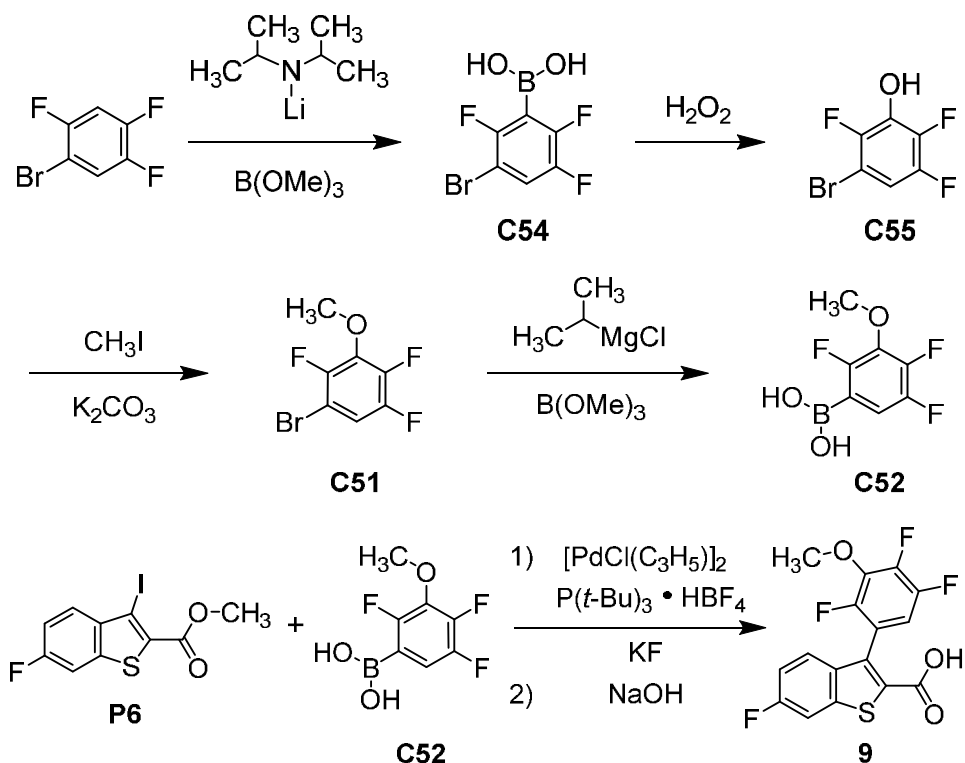
Etapla 5. Síntesis de ácido de 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenilo)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**9**).

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (50 % en peso; 12,9 ml, 244 mmol) a una solución de **C53** (43,4 117 mmol) en una mezcla de etanol (360 ml) y 2-metiltetrahidrofurano (239 ml), tras lo cual la mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 1 hora. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se agregó a una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico 1 M y solución de cloruro de sodio acuoso saturado. Después de extraer la capa acuosa con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material resultante, que contiene una pequeña cantidad de solvente residual de la concentración, se trituró con heptano y luego se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos {Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 50,0 x 250 mm, 5 μ m; fase móvil: 85:15 dióxido de carbono/[metanol que contenía 0,2 % (7 M de amoníaco en metanol)]}; velocidad de flujo: 225 ml/minuto; contrapresión: 175 bar} para obtener la sal de amonio de **9** como un sólido blanco. Rendimiento: 32,7 g, 87,6 mmol, 75 %. Tiempo de retención 2,22 minutos (condiciones analíticas. Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ m; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: metanol que contiene 0,2 % (amoníaco 7 M en metanol); gradiente: 5 % de B durante 1,00 minuto, luego de 5 % a 100 % de B durante 7,50 minutos; velocidad de flujo: 3,0 ml/minuto; contrapresión: 120 bar).

Este material se combinó con el producto de una reacción similar que se llevó a cabo mediante el uso de **C53** (22,4 g, 60,5 mmol), se disolvió con acetato de etilo y se agregó a una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico 1 M y solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo, que contiene una pequeña cantidad de solvente residual de la concentración,

se trituró con heptano para obtener ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**9**) como un sólido blanco. Rendimiento combinado: 44,67 g, 125,4 mmol, 71 %. LCMS m/z 311,0 $[M-CO_2H]^-$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,59 (br s, 1H), 8,07 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,56 (br dd, $J = 9,0, 5,1$ Hz, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 4,02 (br s, 3H).

Preparación de la Forma cristalina 1, ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenilo)-1-benzotiofeno-2-carboxílico anhídrido (Ejemplo 9)



Etapas 1. Síntesis de ácido (3-bromo-2,5,6-trifluorofenilo)borónico (C54).

Una solución de 1-bromo-2,4,5-trifluorobenceno (29,5 kg, 140 mol) en metil ter-butyl éter (65,5 kg) se enfrió hasta -60°C a -55°C , tras lo cual se trató mediante goteo con diisopropilamida de litio (solución 2,0 M en una mezcla de tetrahidrofurano y hexano; 57,1 kg, 147 mol), mientras que la mezcla de reacción se mantuvo a -60°C a -55°C . Después de llevar a cabo la agitación durante 2 horas a -55°C , se agregó borato de trimetilo (18,9 kg, 182 mol) mediante goteo a -60°C a -55°C y la mezcla de reacción se agitó a -60°C a -55°C durante 2 horas. Luego se inactivó a 0°C con ácido clorhídrico (1 M; 700 kg, 707 mol) y se extrajo con metil ter-butyl éter (2 x 218 kg). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío por debajo de 30°C hasta 177 kg, tras lo cual se agregó heptano (383 kg). Una segunda ronda de concentración de la misma manera, esta vez hasta aproximadamente 380 kg, fue seguida de la adición de heptano (383 kg); la mezcla resultante se agitó a 20°C durante 1 hora. De

la recolección de los sólidos mediante filtración, seguida del lavado de la torta de filtro con heptano (30 a 60 kg), se obtuvo **C54** como un sólido blanco. Rendimiento: 24 kg, 94 mol, 67 %. Datos de una reacción similar llevada a cabo mediante el uso de 1-bromo-2,4,5-trifluorobenceno: ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,53 (ddd, J = 8,7, 8,7, 6,8 Hz, 1H).

Etapas 2. Síntesis de 3-bromo-2,5,6-trifluorofenol (**C55**).

Se agregó una solución de peróxido de hidrógeno (30 %, 15,2 kg, 134 mol) mediante goteo a una solución de **C54** (22,8, 89,5 mol) a 30 °C a 40 °C en diclorometano (159 kg). Después de agitar la mezcla de reacción a 35 °C a 40 °C durante 16 horas, se la enfrió hasta -10 °C y se la trató mediante goteo con una solución acuosa de bisulfito de sodio (98 kg, 392 mmol) de 10 % a una velocidad que mantuvo la temperatura entre -15 °C y -10 °C. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 336 kg); las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío a 30 °C para obtener una solución de **C55** en diclorometano (70 kg, se ensayó como **C55** 30,3 % en peso). Este material se usó en la siguiente reacción. Datos de una reacción similar llevada a cabo mediante el uso de **C54**: LCMS m/z 224,9 (patrón de isótopo de bromo observado) $[\text{M}-\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 6,96 (ddd, J = 9,3, 7,7, 6,1 Hz, 1H).

Etapas 3. Síntesis de 1-bromo-2,4,5-trifluoro-3-metoxibenceno (**C51**).

Una solución de **C55** (de la etapa anterior; $\leq$ 89,5 mol) en acetona (94,8 kg) se trató con carbonato de potasio (38,7 kg, 280 mmol) y se enfrió a -10 °C a 0 °C, tras lo cual se agregó yodometano (19,9 kg, 140 mol) mediante goteo a -10 °C a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C a 30 °C durante 16 horas, luego se filtró. La torta de filtro se enjuagó con heptano (55 kg) y los filtrados combinados se cambiaron a heptano mediante dilución repetida con heptano seguida de la remoción del solvente a presión reducida, hasta un peso final de aproximadamente 100 kg. La solución de heptano se lavó con agua (64 kg) y con solución acuosa de sulfato de sodio (5 %, 64 kg), se filtró a través de gel de sílice (11 kg) y se concentró al vacío por debajo de 30 °C, para obtener **C51** como una solución en heptano (35,2 kg, que se ensayó como **C51** de 51,4 % en peso). Rendimiento: 18 kg, 75 mol, 84 % en 2 etapas. Datos de una reacción similar llevada a cabo mediante el uso de **C55**: GCMS m/z 240,0 (patrón de isótopo de bromo observado) $[\text{M}^+]$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,37 (ddd, J = 9,7, 7,9, 6,1 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 1,2 Hz, 3H).

Etapas 4. Síntesis de ácido (2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)borónico (**C52**).

Se agregó una solución de (propano-2-il)cloruro de magnesio (2M; 45 L, 90

mol) mediante goteo hasta una solución de **C51** (18,1 kg, 75,1 mol) a -70 °C a -65 °C en tetrahidrofurano (161 kg). Después de agitar la mezcla de reacción a -70 °C a -65 °C durante 2 a 3 horas, se agregó borato de trimetilo (10,1 kg, 97,2 mol) mediante goteo, a una velocidad que mantuvo la temperatura de reacción interna entre -70 °C y -65 °C. La mezcla de reacción se agitó a -50 °C a -40 °C durante 1 a 2 horas, tras lo cual se inactivó con ácido clorhídrico (1 M; 375 kg, 379 mol) a 0 °C a 5 °C. La mezcla resultante se extrajo con metil ter-butil éter (161 kg); las capas orgánicas combinadas se lavaron en secuencia con agua (90 kg) y solución acuosa de sulfato de sodio (10 %, 90 kg) y se concentraron al vacío. El solvente se cambió con tetrahidrofurano (180 a 360 kg) y la mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío por debajo de 30 °C hasta un volumen de 55 l, luego se trató con heptano (90 kg) y se concentró de la misma manera hasta 55 l. Se volvió a agregar heptano (90 kg) y la mezcla se agitó a 15 °C a 25 °C durante 1 a 2 horas, en cuyo momento se recolectó el sólido mediante filtración y se lechó con heptano (36 kg). Del aislamiento del sólido resultante mediante filtración se obtuvo **C52** como un sólido. Rendimiento: 10,2 kg, 49,5 mol, 66 %. LCMS *m/z* 205,1 [M-H]⁻. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,36 – 7,27 (br ddd, *J* = 9, 9, 5,4 Hz, 1H), 5,07 – 5,02 (m, 2H), 4,03 (app br t, *J* = 1 Hz, 3H).

Etapas 5. Síntesis de ácido de 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenilo)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**9**).

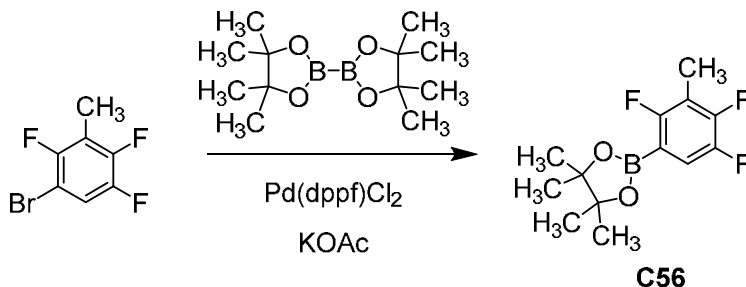
Se roció una mezcla de **P6** (1,00 g, 2,98 mmol), **C52** (735 mg, 3,57 mmol) y fluoruro de potasio (520 mg, 8,95 mmol) en tetrahidrofurano (11 ml) y agua (5 ml) con nitrógeno durante 2 minutos, tras lo cual se agregaron tetrafluoroborato de tri-ter-butilfosfonio (99 %, 34,0 mg, 0,116 mmol) y dímero de cloruro de alipaladio(II) (10,7 mg, 29,2 μmol). La rociadura continuó durante 1 minuto y luego la mezcla de reacción se colocó en un bloque de calentamiento a 50 °C, con agitación magnética de 700 rpm. Luego de haber agitado la mezcla de reacción a 50 °C durante 1 hora, la capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio en agua (23,5 % en masa; 3 ml, 14 mmol). Luego se trató con una solución de bisulfito de sodio (99 %, 600 mg, 5,7 mmol) en agua (2,4 ml) y se la agitó a 60 °C durante 1 hora; la capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio en agua (23,5 % en masa; 3 ml, 14 mmol) mediante agitación a 60 °C durante 2 minutos. Se agregó SiliCycle SiliaMetS® Thiol (Si-Thiol; 300 mg) a la capa orgánica y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora, tras lo cual se enfrió a 20 °C y se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea. La torta de filtro se lavó con tetrahidrofurano (6 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El material resultante se disolvió en

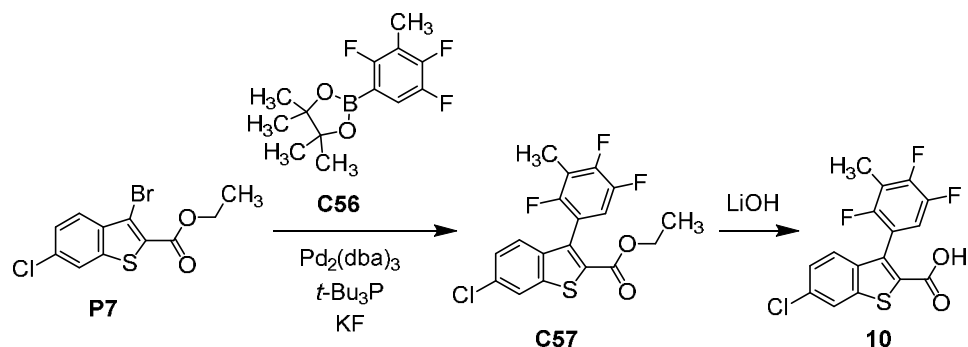
tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) y se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio (3,0 M; 1,5 ml, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un bloque de calentamiento de 50 °C con agitación magnética de 700 rpm durante 1 hora, luego se la enfrió a 20 °C, se la acidificó mediante adición de ácido clorhídrico (3,0 M, 2,0 ml, 6,0 mmol) y se la extrajo con metil ter-butil éter (5 ml, luego 3 ml); las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, se trataron con propan-2-ol (7 ml) y se volvieron a concentrar. El aceite resultante se disolvió en propan-2-ol (4 ml) y se agregó lentamente agua (4 ml), para obtener una lechada, que se agitó a 20 °C y 500 rpm durante 17 horas. Luego de haber enfriado la mezcla en un baño de hielo y haberla agitado durante 10 minutos, se la filtró. La torta de filtro se lavó con una mezcla de propan-2-ol (1 ml) y agua 1 (ml) a temperatura de hielo y se secó al vacío a 50 °C para obtener **9** como un sólido blanquecino como la Forma 1. Rendimiento: 0,912 g, 99,3 % en masa (determinado mediante NMR cuantitativa), 2,54 mmol, 85 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,58 (br s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,56 (br dd, *J* = 9,0, 5,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 2H), 4,02 (s, 3H). Este material se analizó mediante difracción de rayos X en polvo como se describe en la presente.

La Forma amorfa 3 de ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenilo)-1-benzotiofeno-2-carboxílico se preparó mediante el calentamiento de la Forma 1 de ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenilo)-1-benzotiofeno-2-carboxílico anhidro a 205 °C y el mantenimiento isotérmico durante aproximadamente 2 minutos antes de enfriarla a temperatura ambiente para obtener un vidrio. Este material se analizó mediante difracción de rayos X en polvo como se describe en la presente.

Ejemplo 10

Ácido 6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**10**)





Etapa 1. Síntesis de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2,4,5-trifluoro-3-metilfenilo)-1,3,2-dioxaborolano (**C56**).

Se desgasificó una mezcla de 1-bromo-2,4,5-trifluoro-3-metilbenceno (250 mg, 1,11 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (564 mg, 2,22 mmol), agua de potasio (218 mg, 2,22 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (81,3 mg, 0,111 mmol) en 1,4-dioxano (5,6 ml) con nitrógeno durante 2 minutos, tras lo cual se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se la diluyó con acetato de etilo (20 ml), se la filtró y se la concentró al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 6 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **C56** como un aceite amarillo claro. Rendimiento: 167 mg, 0,614 mmol, 55 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,33 (ddd, *J* = 9,7, 9,7, 5,2 Hz, 1H), 2,20 (dd, *J* = 1,9, 1,9 Hz, 3H), 1,35 (s, 12H).

Etapa 2. Síntesis de 6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metilfenilo)-1-benzotiofeno-2-carboxilato (**C57**).

Se desgasificó una suspensión de **P7** (200 mg, 0,626), **C56** (167 mg, 0,614 mmol), fluoruro de potasio (109 mg, 1,88 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (57,3 mg, 62,6 μmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (6 ml) y agua (1,5 ml) con nitrógeno durante 1 minuto, tras lo cual se agregó una solución de tri-ter-butilfosfina en tolueno (1 M; 62,6 μl, 62,6 μmol). Después de calentar la mezcla de reacción a 60 °C durante 16 horas, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo) para obtener **C57** como un aceite amarillo. Rendimiento: 221 mg, 0,574 mmol, 92 %. LCMS *m/z* 385,0 (patrón de isótopo de cloro observado) [M+H]⁺.

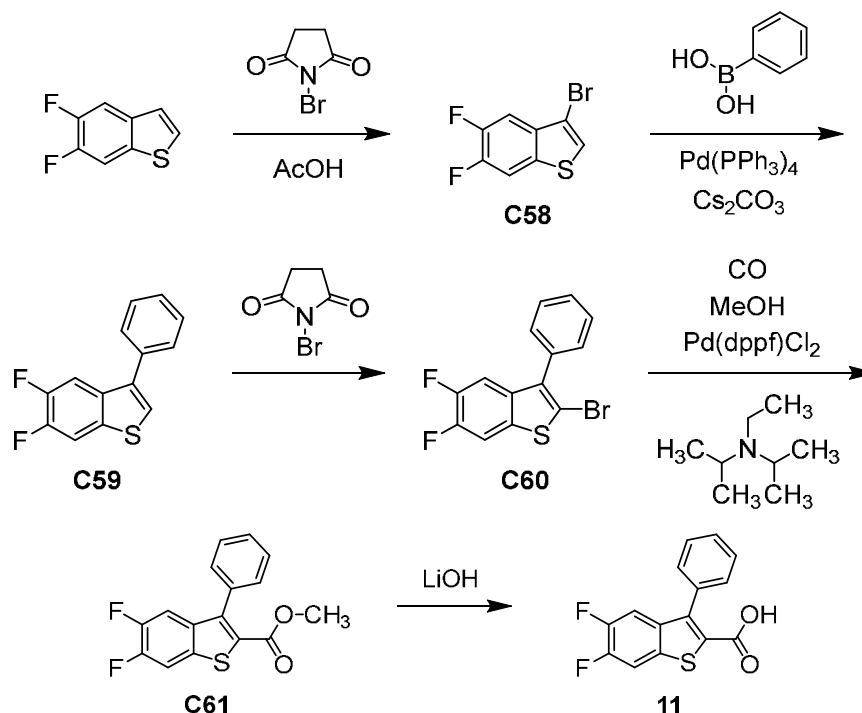
Etapa 3. Síntesis de ácido 6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**10**).

Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (241 mg, 5,74 mmol) a una solución de **C57** (221 mg, 0,574 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (4 ml),

metanol (2 ml) y agua (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 16 horas. Luego se concentró al vacío, se diluyó con agua (20 ml) y se acidificó a un pH de aproximadamente 5 mediante la adición de ácido clorhídrico; de la filtración se obtuvo un sólido, que se sometió a HPLC de fase inversa (Columna: YMC-Actus Triart C18, 50 x 250 mm, 7 µm; fase móvil A: agua que contiene 0,05 % de hidróxido de amonio (v/v); fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 43 % a 83 % de B; velocidad de flujo: 60 ml/minuto) para obtener ácido 6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**10**) como un sólido blanco. Rendimiento: 109 mg, 0,306 mmol, 53 %. LCMS m/z 310,8 $[M-COOH]^-$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,49 (dd, componente de sistema ABX, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (d, mitad de cuarteto AB, J = 8,8 Hz, 1H), 2,27 (br s, 3H).

Ejemplo 11

Ácido 5,6-difluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**11**)



Etapa 1. Síntesis de 3-bromo-5,6-difluoro-1-benzotiofeno (**C58**).

Se trató una solución de 5,6-difluoro-1-benzotiofeno (ver R. Acharya entre otros; WO 2016100184 A1, 23 de junio de 2016; 1,60 g, 9,40 mmol) en ácido acético (47 ml) en porciones con N-bromosuccinimida (2,01 g, 11,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas, tras lo cual se diluyó con agua y se extrajo con éter de petróleo (3 x 30 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (eluyente:

éter de petróleo) se obtuvo **C58** como un sólido blanco. Rendimiento: 1,26 g, 5,06 mmol, 54 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,64 (dd, J = 9,5, 6,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 10,3, 7,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H).

Etapa 2. Síntesis de 5,6-difluoro-3-fenilo-1-benzotiofeno (**C59**).

A una suspensión de **C58** (640 mg, 2,57 mmol) y ácido fenilborónico (313 mg, 2,57 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2 ml) se le agregaron carbonato de cesio (2,51 g, 7,70 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (297 mg, 0,257 mmol). Después de que la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 horas, se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo) para obtener **C59** como un caucho. Rendimiento: 561 mg, 2,28 mmol, 89 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,56 – 7,47 (m, 4H), 7,46 – 7,40 (m, 2H).

Etapa 3. Síntesis de 2-bromo-5,6-difluoro-3-fenilo-1-benzotiofeno (**C60**).

Se agregó una solución de N-bromosuccinimida (425 mg, 2,39 mmol) en etanol (1 ml) en porciones a una solución de **C59** (560 mg, 2,27 mmol) en una mezcla de diclorometano (20 ml) y etanol (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas, luego a 35 °C durante 3 horas, tras lo cual se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 15 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo) se obtuvo **C60** como un aceite incoloro. Rendimiento: 260 mg, 0,800 mmol, 35 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,59 – 7,41 (m, 6H), 7,32 (dd, J = 10,8, 7,5 Hz, 1H).

Etapa 4. Síntesis de metilo 5,6-difluoro-3-fenilo-1-benzotiofeno-2-carboxilato (**C61**).

Se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo de diclorometano (65,3 mg, 80,0 μmol) a una solución de **C60** (260 mg, 0,800 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,221 ml, 1,27 mmol) en metanol (5 ml), tras lo cual la atmósfera se reemplazó con monóxido de carbono. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas, en cuyo momento el análisis mediante cromatografía de capa fina indicó que el material inicial no había sido consumido. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener material que luego se sometió a una segunda reacción: el residuo se diluyó con metanol (15 ml), se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,221 ml, 1,27 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo de diclorometano (65,3 mg, 80,0 μmol) y se colocó en una atmósfera de monóxido de carbono. Esta mezcla de reacción

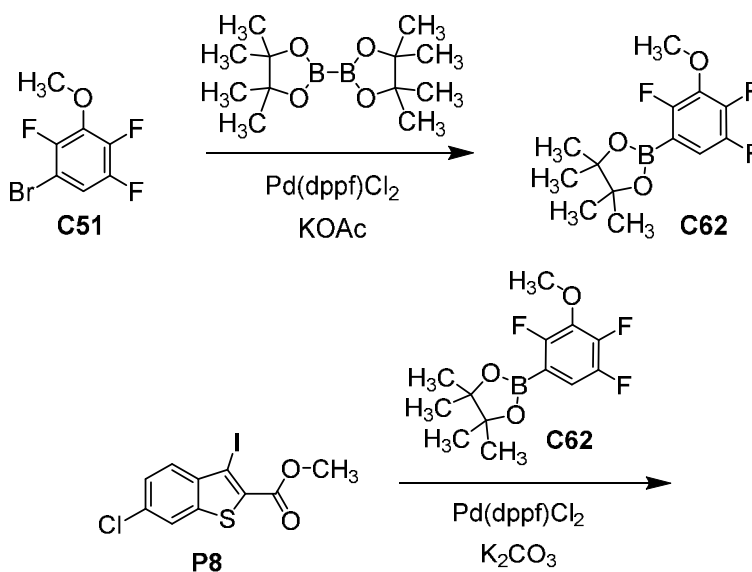
se agitó a 80 °C durante 3 horas y se filtró; el filtrado se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo) para obtener **C61** como un caucho incoloro. Rendimiento: 52,0 mg, 0,171 mmol, 21 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,65 (dd, *J* = 9,5, 7,0 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 3H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 10,7, 7,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H).

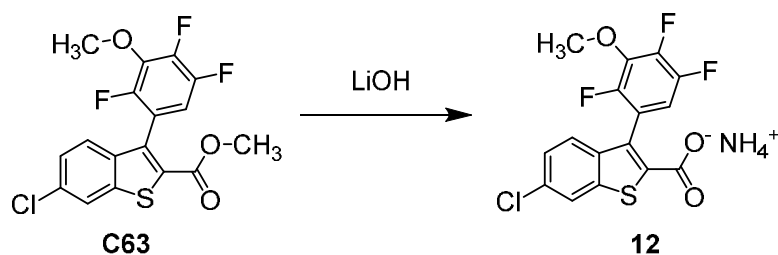
Etapas 5. Síntesis de ácido 5,6-difluoro-3-fenilo-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**11**).

Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (71,7 mg, 1,71 mmol) a una solución de **C61** (52,0 mg, 0,171 mmol) en una mezcla de metanol (1 ml), tetrahidrofurano (1 ml) y agua (0,5 ml), tras lo cual la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 horas. Se agregó agua y la mezcla resultante se lavó con éter de petróleo (2 x 8; la capa acuosa se ajustó a un pH de aproximadamente 3 mediante la adición de ácido clorhídrico (1 ml). Esta mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 8 ml), y las capas de acetato de etilo combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Purificación mediante HPLC de fase inversa (Columna: Boston Prime C18, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua que contiene 0,05 % de hidróxido de amonio (v/v); fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 13 % a 43 % de B; velocidad de flujo: 30 ml/minuto) para obtener ácido 5,6-difluoro-3-fenilo-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**11**) como un sólido blanco. Rendimiento: 26,5 mg, 91,3 µmol, 53 %. LCMS *m/z* 291,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,86 (dd, *J* = 10,2, 7,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,36 (m, 5H), 7,24 (dd, *J* = 11,2, 7,6 Hz, 1H).

Ejemplo 12

6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio (**12**)





Etapa 1. Síntesis de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1,3,2-dioxaborolano (**C62**).

Se desgasificó una mezcla de **C51** (400,0 mg, 1,66 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1,05 mg, 4,13 mmol) y acetato de potasio (326 mg, 3,32 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) con nitrógeno durante 1 minuto, tras lo cual se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (121 mg, 0,165 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. Luego de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 8 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener **C62** como un caucho. Rendimiento: 500 mg, cuantitativo asumido. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,22 (ddd, *J* = 9,8, 8,8, 4,6 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,37 (s, 12H).

Etapa 2. Síntesis de metil 6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato (**C63**).

Se desgasificó una suspensión de **C62** (200 mg, 0,694 mmol), **P8** (200 mg, 0,567 mmol) y carbonato de potasio (235 mg, 1,70 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) con nitrógeno durante 1 minuto, tras lo cual se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (41,5 mg, 56,7 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas y luego filtró, el filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener **C63** como un caucho incoloro. Rendimiento: 160 mg, 0,414 mmol, 73 %. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,89 (br d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,42 (br d, mitad de cuarteto AB, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 6,85 (ddd, *J* = 9,9, 8,1, 6,0 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H), 3,84 (s, 3H).

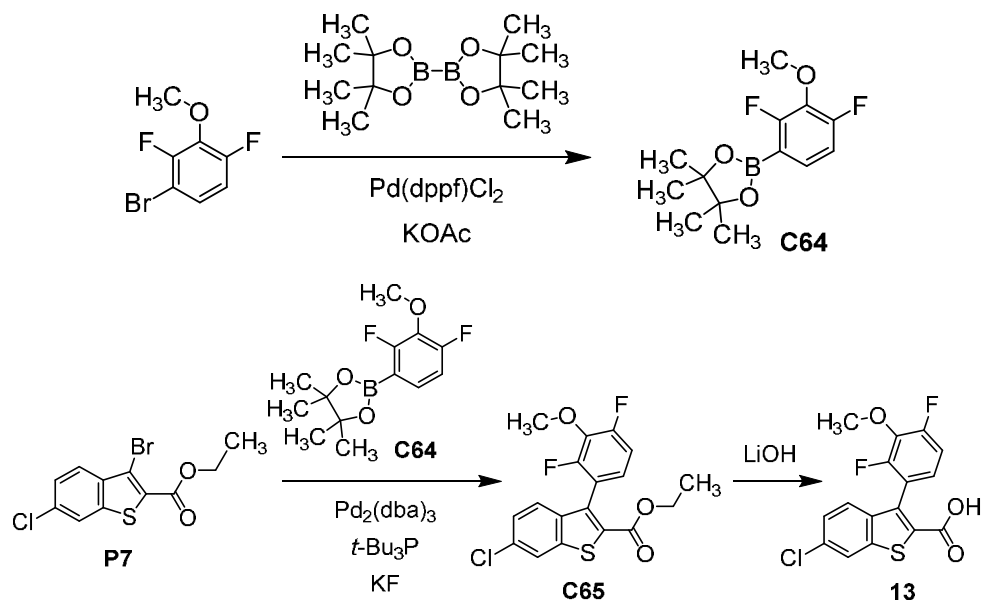
Etapa 3. Síntesis de 6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio (**12**).

Se agregó una solución de monohidrato de hidróxido de litio (174 mg, 4,15 mmol) en agua (1,0 ml) a una solución de **C63** (160 mg, 0,414 mmol) en una mezcla de metanol (2,0 ml) y tetrahidrofurano (2,0 ml). Después de agitar la mezcla de

reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con agua (5 ml) y se ajustó a un pH de 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante HPLC de fase inversa (Columna: YMC-Actus Triart C18, 30 x 150 mm, 7 μ m; fase móvil A: agua que contiene 0,05 % de hidróxido de amonio (v/v); fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 3 % a 43 % de B; velocidad de flujo: 25 ml/minuto). Se aisló 6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio (**12**) como un sólido blanco. Rendimiento: 71,4 mg, 0,183 mmol, 44 %. LCMS *m/z* 370,8 (patrón de isótopo de cloro observado) $[M-H]^-$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,12 (br s, 1H), 7,37 (dd, componente de sistema ABX, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,34 (d, mitad de cuarteto AB, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,25 (br s, aproximadamente 3H), 7,22 (ddd, $J = 10,8, 8,5, 6,1$ Hz, 1H), 4,00 (br s, 3H).

Ejemplo 13

Ácido 6-cloro-3-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**13**).



Etapas 1. Síntesis de 2-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**C64**).

Se desgasificó una mezcla de 1-bromo-2,4-difluoro-3-metoxibenceno (330 mg, 1,48 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (752 mg, 2,96 mmol) y acetato de potasio (290 mg, 2,95 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) con nitrógeno durante 1 minuto, tras lo cual se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (108 mg, 0,148 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 16 horas. Luego se filtró; el filtrado se concentró al

vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo) para obtener **C64** como un caucho amarillo. Rendimiento: 370 mg, 1,37 mmol, 93 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,37 (ddd, J = 8,5, 6,3, 6,3 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 10,1, 8,5, 1,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

Etapa 2. Síntesis de etilo 6-cloro-3-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato (**C65**).

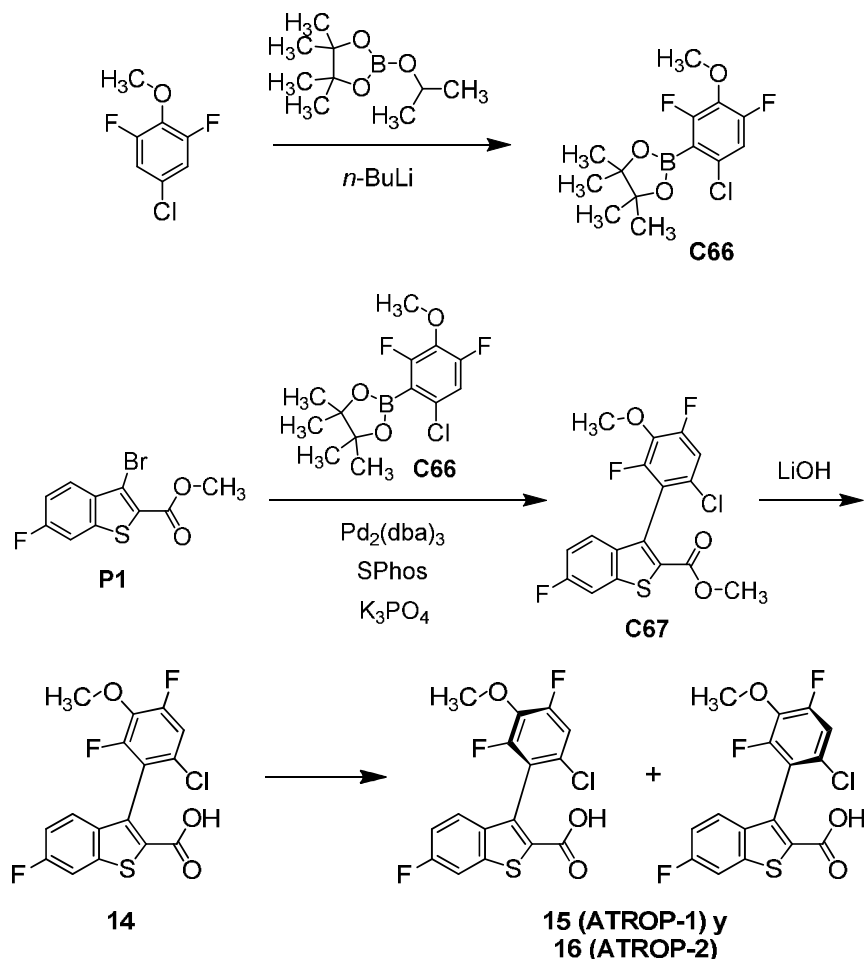
Una suspensión de **C64** (370 mg, 1,37 mmol), **P7** (390 mg, 1,22 mmol) y fluoruro de potasio (193 mg, 3,32 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y agua (1 ml) se trató con tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (50,8 mg, 55,5 μmol), seguido de una solución de tri-ter-butilfosfina en tolueno (1 M; 0,111 ml, 0,111 mmol). Luego de calentar la mezcla de reacción a 65 °C durante 16 horas, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 2 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener **C65** como un caucho. Rendimiento: 240 mg, 0,627 mmol, 51 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (br d, componente de cuarteto AB, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, componente de sistema ABX, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,03 (ddd, componente de sistema ABX, J = 10,1, 8,7, 1,6 Hz, 1H), 6,95 (ddd, componente de sistema ABX, J = 8,7, 7,1, 5,9 Hz, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 2H), 4,05 (br s, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de ácido 6-cloro-3-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**13**).

Se agregó una solución de monohidrato de hidróxido de litio (263 mg, 6,27 mmol) en agua (1 ml) a una solución de **C65** (240 mg, 0,627 mmol) en una mezcla de metanol (2,5 ml) y tetrahidrofurano (2,5 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 2,5 horas, se la ajustó a un pH de aproximadamente 3 y luego se la extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 15 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trató con acetonitrilo y agua y luego se liofilizó para obtener ácido 6-cloro-3-(2,4-difluoro-3-metoxifenilo)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**13**) como un sólido verde. Rendimiento: 160 mg, 0,451 mmol, 72 %. LCMS m/z 372,0 (patrón de isótopo de cloro observado) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$. ^1H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,05 (br d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 (br d, mitad de cuarteto, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, componente de sistema ABX, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,12 (ddd, componente de sistema ABX, J = 10,4, 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,05 (ddd, componente de sistema ABX, J = 8,7, 7,2, 5,8 Hz, 1H), 4,00 (br s, 3H).

Ejemplos 14, 15 y 16.

Ácido 3-(6-cloro-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**14**),
 ácido 3-(6-cloro-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico,
 ATROP-1 (**15**) y ácido 3-(6-cloro-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-
 carboxílico, ATROP-2 (**16**)



Etapla 1. Síntesis de 2-(6-cloro-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**C66**).

Se agregó una solución de *n*-butilitio (2,5 M; 10,1 ml, 25,2 mmol) mediante goteo a una solución de 5-cloro-1,3-difluoro-2-metoxibenceno (1,80 g, 10,1 mmol) a -65 °C en tetrahidrofurano (50,4 ml). Luego de agitar la mezcla de reacción a -65 °C durante 1 hora, se la trató con 4,4,5,5-tetrametil-2-(propan-2-iloxi)-1,3,2-dioxaborolano (5,63 g, 30,3 mmol) y se dejó calentar a 0 °C durante 1 hora. Se agregó la solución acuosa de cloruro de amonio (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), estas capas orgánicas se combinaron con aquellas a partir de una reacción similar llevada a cabo mediante el uso de 5-cloro-1,3-difluoro-2-metoxibenceno (1,00 g, 5,60 mmol), se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron

al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **C66** como un aceite incoloro. Rendimiento combinado: 3,10 g, 10,2 mmol, 65 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,92 (dd, J = 10,3, 2,0 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 1,0 Hz, 3H), 1,39 (s, 12H).

Etapla 2. Síntesis de metil 3-(6-cloro-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato (**C67**).

Se agregaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), complejo de cloroformo (322 mg, 0,311 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos; 383 mg, 0,933 mmol) a una mezcla de **P1** (1,80 g, 6,23 mmol), **C66** (3,03 g, 9,95 mmol) y fosfato tripotásico (3,96 g, 18,7 mmol) en tolueno (30 ml), tras lo cual la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Luego se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) y se obtuvo **C67** como un aceite incoloro (1,80 g). El análisis de ^1H NMR indicó que el producto contenía impurezas alifáticas; se avanzó directamente a la siguiente etapa. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*), solo picos de producto: δ 7,59 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 4,03 (br s, 3H), 3,83 (s, 3H).

Etapla 3. Síntesis de ácido 3-(6-cloro-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**14**).

Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (976 mg, 23,3 mmol) a una solución de **C67** (de la etapa anterior, 1,80 mg, <4,65 mmol) en una mezcla de agua (4 ml), tetrahidrofurano (6 ml) y metanol (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas, tras lo cual el análisis de LCMS indicó la conversión a **14**: LCMS m/z 370,9 $[\text{M-H}]^-$. Después de concentrar la mezcla de reacción al vacío, se diluyó con agua (50 ml), se acidificó a un pH de aproximadamente 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se purificaron mediante HPLC de fase inversa (Columna: YMC-Actus Triart C18, 50 x 250 mm, 7 μm ; fase móvil A: agua que contiene 0,05 % de hidróxido de amonio (v/v); fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 7 % a 47 % de B; velocidad de flujo: 60 ml/minuto). Las fracciones que contienen **14** se combinaron, se concentraron al vacío para remover acetonitrilo y se acidificaron subsiguientemente a un pH de aproximadamente 4 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido 3-(6-cloro-2,4-difluoro-3-

metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**14**) como un sólido blanco. Rendimiento: 1,01 g, 2,71 mmol, 43 % en 2 etapas. LCMS m/z 373,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) 7,78 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,9, 5,1$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 10,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,23 (ddd, $J = 9,0, 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 4,00 (t, $J = 0,9$ Hz, 3H).

Etapas 4. Aislamiento de ácido 3-(6-cloro-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ATROP-1 (**15**) y ácido 3-(6-cloro-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ATROP-2 (**16**).

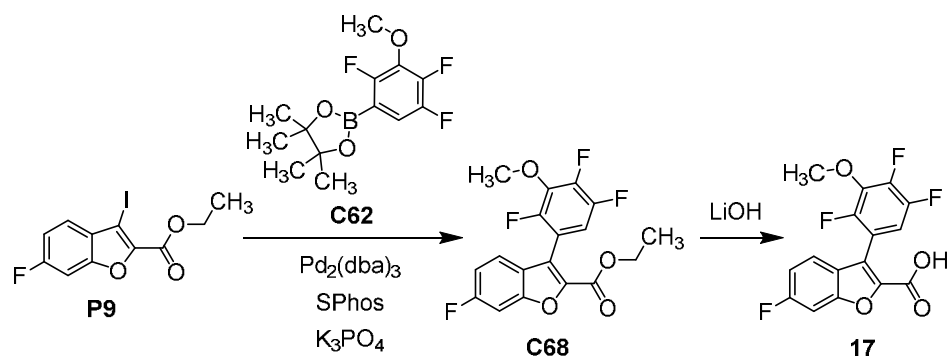
El producto **14** de la etapa anterior (1,00 g, 2,68 mmol) se separó en sus atropisómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 30 x 250 mm, 5 μm ; fase móvil: 4:1 de dióxido de carbono/metanol; contrapresión: 100 bar, velocidad de flujo: 80 ml/minuto). El primer atropisómero eluyente, un sólido blanquecino, se designó como ácido 3-(6-cloro-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ATROP-1 (**15**) y el segundo atropisómero eluyente, un sólido blanco, se designó como ácido 3-(6-cloro-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ATROP-2 (**16**).

15 – Rendimiento: 0,45 g, 1,2 mmol, 45 % para la separación. LCMS m/z 373,2 (patrón de isótopo de cloro observado) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,66 (br s, 1H), 8,08 (dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 11,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (dd, componente de sistema ABX, $J = 9,0, 5,2$ Hz, 1H), 7,35 (ddd, componente de sistema ABX, $J = 9,0, 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H). Tiempo de retención: 1,16 minutos (condiciones analíticas. Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 x 100 mm, 3 μm ; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: metanol; gradiente: 5 % de B durante 0,25 minuto, luego de 5 % a 70 % de B durante 2,25 minutos; velocidad de flujo: 100 bar; velocidad de flujo: 2,5 ml/minuto).

16 – Rendimiento: 0,49 g, 1,3 mmol, 49 % para la separación. LCMS m/z 373,3 (patrón de isótopo de cloro observado) $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,66 (br s, 1H), 8,08 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 11,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (dd, componente de sistema ABX, $J = 8,9, 5,2$ Hz, 1H), 7,35 (ddd, componente de sistema ABX, $J = 9,0, 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H). Tiempo de retención: 1,34 minutos (condiciones analíticas idénticas a las usadas para **15**).

Ejemplo 17

Ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzofuran-2-carboxílico (**17**).



Etapa 1. Síntesis de etilo 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzofuran-2-carboxilato (**C68**).

Se agregaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (20,6 mg, 22,5 μ mol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos; 27,6 mg, 67,2 μ mol) a una mezcla de **C62** (194 mg, 0,673 mmol), **P9** (150 mg, 0,449 mmol) y fosfato tripotásico (286 mg, 1,35 mmol) en tolueno (3,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas, tras lo cual se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 8 % de acetato de etilo en éter de petróleo), se obtuvo **C68** como un sólido naranja. Rendimiento: 134 mg, 0,364 mmol, 81 %. LCMS m/z 369,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,43 (br dd, J = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (ddd, J = 9,0, 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,00 (ddd, J = 10,0, 8,1, 6,0 Hz, 1H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

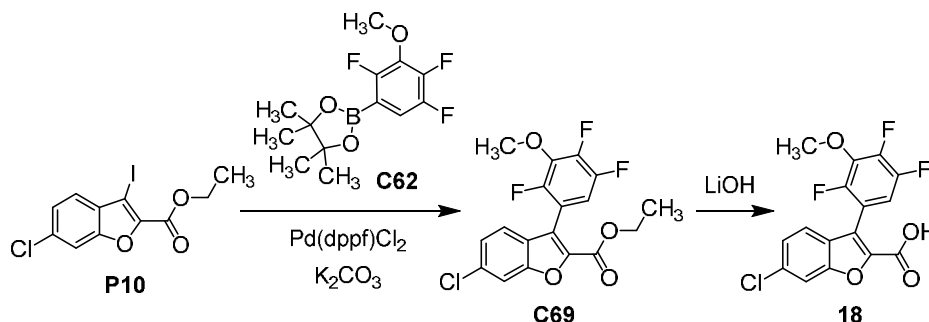
Etapa 2. Síntesis de ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzofuran-2-carboxílico (**17**).

Se agregó una solución de monohidrato de hidróxido de litio (148 mg, 3,53 mmol) en agua (1 ml) a una solución de **C68** (130 mg, 0,353 mmol) en una mezcla de metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con agua (5 ml) y se lavó con éter de petróleo (2 x 8 ml). La capa acuosa luego se acidificó a un pH de 4 mediante la adición de ácido clorhídrico (1 M; 3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 8 ml); las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. HPLC de fase inversa (Columna: Boston Prime C18, 30 x 150 mm, 5 μ m; fase móvil A: agua que contiene 0,05 % de hidróxido de amonio (v/v); fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 8 % a 38 % de B; velocidad de flujo: 30 ml/minuto) para obtener ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzofuran-2-carboxílico (**17**) como un sólido blanco. Rendimiento: 48,4 mg, 0,142 mol, 40 %. LCMS m/z 338,9 $[M-H]^-$. ^1H NMR (400 MHz,

metanol- d_4) δ 7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,19 – 7,07 (m, 2H), 4,05 (br s, 3H).

Ejemplo 18

Ácido 6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzofuran-2-carboxílico (**18**)



Etapa 1. Síntesis de 6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzofuran-2-carboxílico (**C69**).

Se desgasificó una suspensión de **P10** (73,0 mg, 0,208 mmol), **C62** (50 mg, 0,17 mmol) y carbonato de potasio (72,0 mg, 0,521 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (1 ml) con nitrógeno durante 1 minuto, tras lo cual se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (12,7 mg, 17,4 μ mol). Luego de agitar la mezcla de reacción a 80 °C durante 16 horas, se filtró, la filtración se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 7 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener **C69** como un caucho incoloro. Rendimiento: 39,6 mg, 0,103 mmol, 61 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,40 (br d, mitad de cuarteto AB, J = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (dd, componente de sistema ABX, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 6,99 (ddd, J = 10,0, 8,1, 6,0 Hz, 1H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

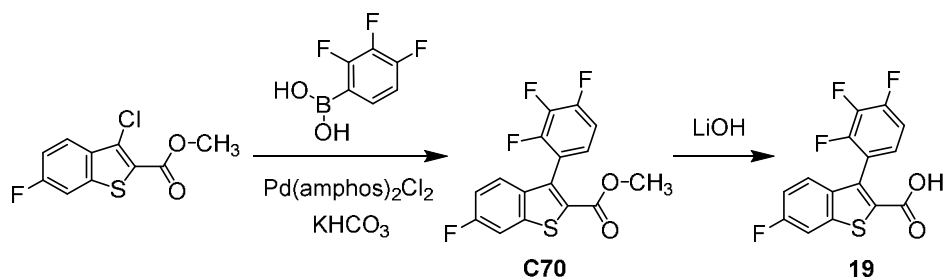
Etapa 2. Síntesis de ácido 6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxílico (**18**).

Se trató una solución de **C69** (84,0 mg, 0,218 mmol) en una mezcla de metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) con una solución de monohidrato de hidróxido de litio (91,6 mg, 2,18 mmol) en agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, tras lo cual se diluyó con agua (5 ml) y se lavó con éter de petróleo (4 ml). La capa acuosa luego se acidificó a un pH de 4 mediante la adición de ácido clorhídrico (1 M; 3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml); las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. HPLC de fase inversa (Columna: YMC-Actus Triart C18, 30 x 150 mm, 7 μ m; fase móvil A: agua que contiene 0,05 % de hidróxido de amonio (v/v); fase móvil B: acetonitrilo; gradiente:

25 % a 50 % de B; velocidad de flujo: 25 ml/minuto) seguida de cromatografía de fluido supercrítico [Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 30 x 250 mm, 10 μ m; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono / (propan-2-ol que contenía 0,1 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 70 ml/minuto] para obtener 6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxílico (**18**) como un sólido blanco. Rendimiento: 9,71 mg, 27,2 μ mol, 12 %. LCMS m/z 356,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45 (br d, mitad de cuarteto AB, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, componente de sistema ABX, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (ddd, J = 10,6, 8,3, 6,0 Hz, 1H), 4,06 (br s, 3H).

Ejemplo 19

Ácido 6-fluoro-3-(2,3,4-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**19**)



Etapla 1. Síntesis de metilo 6-fluoro-3-(2,3,4-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**C70**).

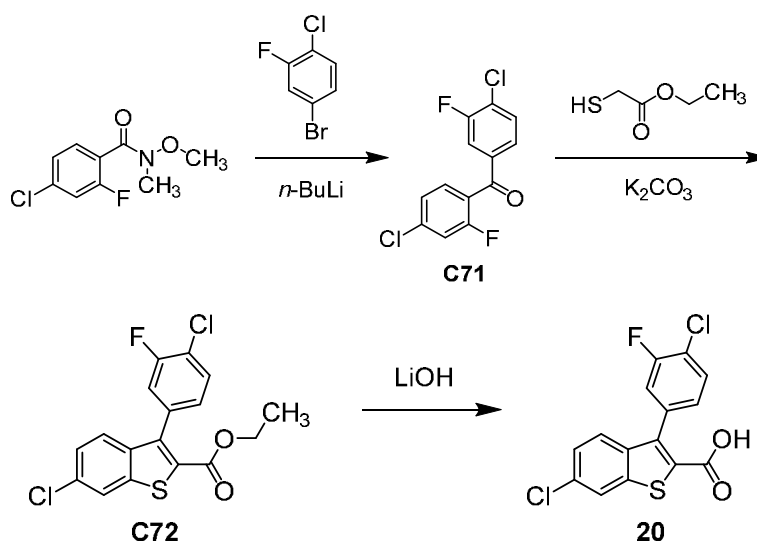
Se agregaron ácido (2,3,4-trifluorofenilo)borónico (55 mg, 0,31 mmol), bicarbonato de potasio (85,8 mg, 0,857 mmol), bis[di-ter-butyl(4-dimetilaminofenilo)fosfina]dicloropaladio(II) [$Pd(amphos)_2Cl_2$; 10 mg, 14 μ mol] y agua (0,5 ml) a una mezcla de metilo 3-cloro-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato (70 mg, 0,29 mmol) en tolueno (3 ml). El recipiente de reacción se evacuó y se cargó con nitrógeno; este ciclo de evacuación se repitió dos veces, tras lo cual la mezcla de reacción se calentó a 120 $^{\circ}C$ durante 16 horas. Luego se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron en forma secuencial con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. De la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **C70** en forma de un caucho. Rendimiento: 70 mg, 0,21 mmol, 72 %. LCMS m/z 341,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,59 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 8,8, 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,15 – 7,02 (m, 2H), 3,83 (s, 3H).

Etapla 2. Síntesis de ácido 6-fluoro-3-(2,3,4-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**19**).

Se agregó una solución de monohidrato de hidróxido de litio (24,7 mg, 1,03 mmol) en agua (1 ml) a una solución de **C70** (70 mg, 0,21 mmol) en una mezcla de metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (1 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 horas, se la concentró al vacío, se la diluyó con agua (10 ml) y se la lavó con diclorometano (2 x 10 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 2, tras lo cual se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido 6-fluoro-3-(2,3,4-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**19**) como un sólido. Rendimiento: 11,5 mg, 35,2 µmol, 17 %. LCMS m/z 327,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,01 (br d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,52 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,23 (m, 2H).

Ejemplo 20

Ácido 6-cloro-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**20**)



Etapla 1. Síntesis de (4-cloro-2-fluorofenilo)(4-cloro-3-fluorofenilo)metanona (**C71**).

Se agregó una solución de n -butilitio en hexano (2,4 M; 0,44 ml, 1,1 mmol) mediante goteo a una solución 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno (200 mg, 0,955 mmol) a -78 °C en tetrahidrofurano (3 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a -78 °C durante 30 minutos, se agregó una solución de 4-cloro-2-fluoro- N -metoxi- N -metilbenzamida (208 mg, 0,956 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). Se continuó la agitación a -78 °C durante 1 hora, tras lo cual la mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 2 horas. Luego, se agregaron ácido clorhídrico (1 M; 3 ml, 3 mmol) y agua (10 ml) y la capa acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío; de la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 %

de acetato de etilo en éter de petróleo) se obtuvo **C71** como un sólido blanco. Rendimiento: 120 mg, 0,418 mmol, 44 %. LCMS m/z 287,1 [M+H]⁺.

Etapa 2. Síntesis de etilo 6-cloro-3-(4-cloro-3-fluorofenilo)-1-benzotiofeno-2-carboxilato (**C72**).

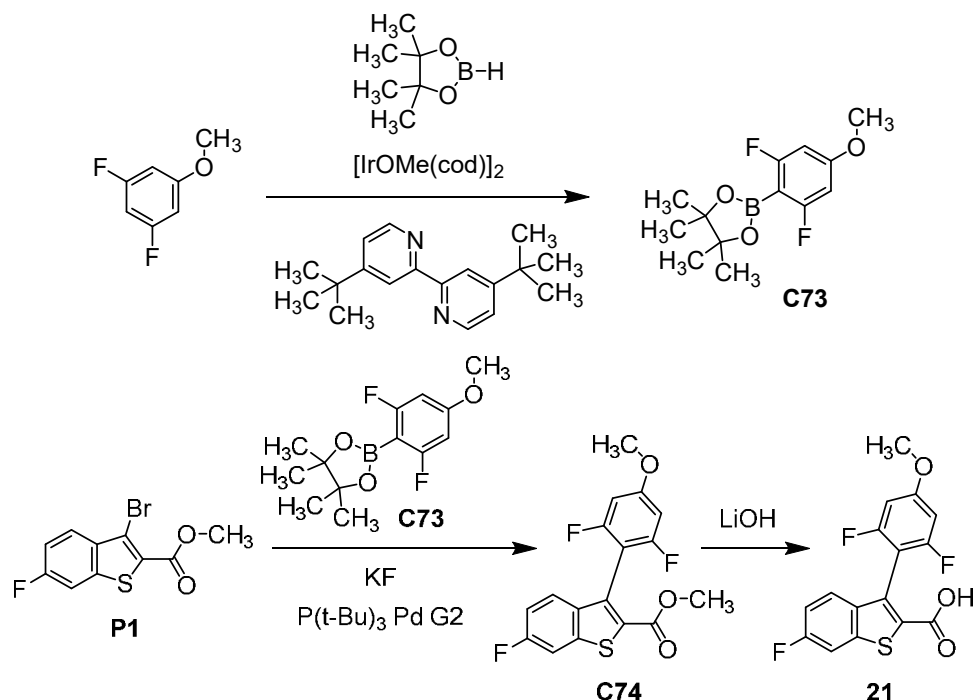
Se agregaron sulfanilacetato (75 mg, 0,62 mmol) y carbonato de potasio (173 mg, 1,25 mmol) a una solución de **C71** (120 mg, 0,418 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas, tras lo cual se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío; de la cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) seguida de la cromatografía preparativa de capa fina (eluyente: 20:1 éter de petróleo / acetato de etilo) se obtuvo **C72** como un sólido blanco. Este material se llevó directamente a la siguiente etapa. Rendimiento: 15 mg, 41 µmol, 10 %. LCMS m/z 369,0 (patrón de isótopo de dicloro observado) [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,89 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,40 (d, mitad de cuarteto de AB, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, componente de sistema ABX, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 4,34 – 4,17 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3. Síntesis de ácido 6-cloro-3-(4-cloro-3-fluorofenilo)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**20**).

Se agregó una solución de hidróxido de litio (10 mg, 0,42 mmol) en agua (1,0 ml) a una solución de **C72** (15 mg, 41 µmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1,0 ml) y metanol (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. Después de remover los volátiles mediante concentración al vacío, el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (Columna: Nouryon Kromasil® C18, 21,2 x 100 mm, 5 µm; fase móvil A: agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 60 % a 70 % B) para obtener ácido 6-cloro-3-(4-cloro-3-fluorofenilo)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**20**) como un sólido blanco. Rendimiento: 3,2 mg, 9,4 µmol, 23 %. LCMS m/z 294,9 (patrón de isótopo de dicloro observado) [M-COOH]⁻. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,30 (br s, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 1H), 7,52 – 7,32 (m, 4H).

Ejemplo 21

Ácido 3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**21**)



Etapa 1. Síntesis de 2-(2,6-difluoro-4-metoxifenilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (**C73**).

Esta secuencia de 3 etapas se llevó a cabo en formato biblioteca. Se trató una solución de 1,3-difluoro-5-metoxibenceno (29 mg, 0,20 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) con dímero (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) $\{[\text{IrOMe}(\text{cod})]_2$; 6,6 mg, 10 μmol y 4,4'-di-ter-butil-2,2'-bipiridina (1,34 mg, 4,99 μmol), seguida de 4,4,5,5-tetrametilo,1,3,2-dioxaborolano (aproximadamente 290 mg, 2 mmol), tras lo cual se tapó el vial de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. De la remoción del solvente con el uso del concentrador Speedvac se obtuvo **C73**, que avanzó directamente a la etapa siguiente.

Etapa 2. Síntesis de metilo 3-(2,6-difluoro-4-metoxifenilo)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato (**C74**).

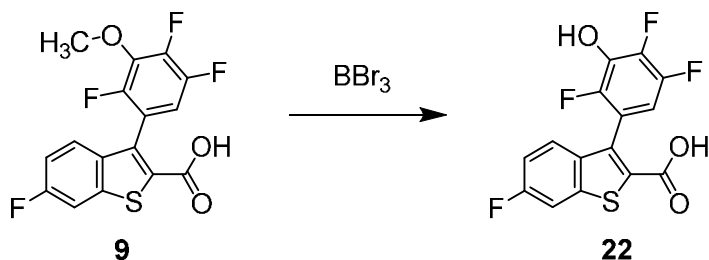
Se agregó una solución de **P1** en 1,4-dioxano (0,1 M; 1,0 ml, 0,1 mmol) a **C73** (de la etapa anterior; $\leq 0,20$ mmol). Luego, se agregaron agua (0,2 ml) y fluoruro de potasio (174 mg, 2,99 mmol), seguido de cloro[(tri-ter-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)] paladio(II) $[\text{P}(\text{t-Bu})_3 \text{Pd G2}$; 2,6 mg, 5,1 μmol). El vial de reacción se tapó y el vial se agitó a 80 °C durante 16 horas, tras lo cual se removieron los volátiles con el uso de un concentrador Speedvac. Se diluyó el residuo con agua (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml); las capas orgánicas combinadas se evaporaron con el uso de un concentrador Speedvac para obtener **C74**, que se llevó directamente a la siguiente etapa.

Etapa 3. Síntesis de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metoxifenilo)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**21**).

Se agregaron tetrahidrofurano (1 ml) y solución acuosa de hidróxido de litio (1 M; 1,0 ml, 1,0 mmol) a **C74** (de la etapa anterior; $\leq 0,20$ mmol), seguido de metanol (0,4 ml), tras lo cual se tapó el vial de reacción y el vial se agitó a 30 °C durante 2 horas. Luego de la evaporación con el uso de un concentrador Speedvac, se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa (Columna: Boston Prime (18, 30 x 150 mm, 5 μ m; fase móvil A: agua que contiene hidróxido de amonio (pH 10); fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 12 % a 52 % B; velocidad de flujo: 30 ml/minuto) para obtener ácido 3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**21**). Rendimiento: 8,4 mg, 25 μ mol, 25 % en 2 etapas. LCMS m/z 339 [M+H]⁺. Tiempo de retención: 3,16 minutos (condiciones analíticas. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 μ m; fase móvil A: agua que contiene 0,0375 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: acetonitrilo que contiene 0,01875 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 10 % de B durante 0,50 minutos; 10 % a 100 % de B durante 3,5 minutos; velocidad de flujo: 0,8 ml/minuto.

Ejemplo 22

Ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-hidroxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**22**)

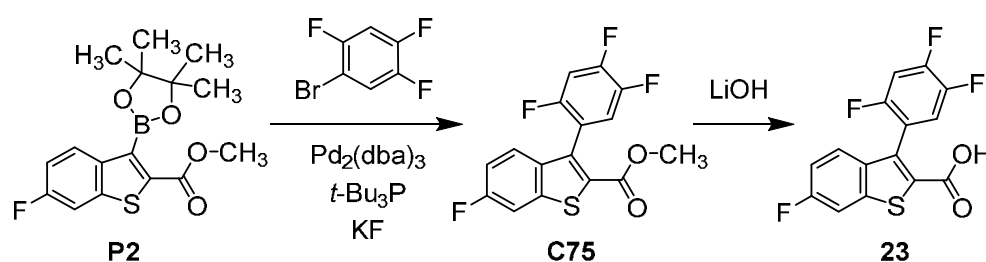


Se agregó lentamente una solución de tribomuro de boro en diclorometano (1 M; 4,21 ml, 4,21 mmol) a una solución de **9** (0,500 g, 1,40 mmol) a 0 °C en diclorometano (30 ml). Luego, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar a esta temperatura durante 16 horas, tras lo cual se enfrió hasta 0 °C y se volvió a agregar una solución de tribomuro de boro en diclorometano (1 M, 2,81 mmol, 2,81 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente; luego de haberse agitado a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales, se vertió en una mezcla de agua fría (200 ml) y diclorometano (100 ml). Los sólidos resultantes se recolectaron mediante filtración y se lavaron con diclorometano (3 x 15 ml), luego se disolvieron en una mezcla de diclorometano y metanol (9:1, 20 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol (9:1, 10 ml) y se

sometió a cromatografía en gel de sílice [gradiente: 5 % a 15 % (ácido acético 5 % en metanol) en diclorometano] para obtener ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-hidroxifenilo)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**22**) como un sólido blanco. Rendimiento: 217 mg, 0,634 mmol, 45 %. LCMS m/z 343,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,75 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 9,0, 5,1$ Hz, 1H), 7,23 (ddd, $J = 9,0, 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 6,73 (ddd, $J = 10,5, 8,1, 6,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 23

Ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**23**)



Etapla 1. Síntesis de metilo 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluorofenilo)-1-benzotiofeno-2-carboxilato (**C75**).

A una suspensión de **P2** (200 mg, 0,595 mmol), 1-bromo-2,4,5-trifluorobenceno (151 mg, 0,716 mmol) y fluoruro de potasio (104 mg, 1,79 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y agua (1 ml) se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (27,2 mg, 29,7 μ mol), seguido de una solución de tri-ter-butilfosfina en tolueno (1 M; 59,5 μ l, 59,5 μ mol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas, tras lo cual se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (40 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0 % a 6 % de acetato de etilo en éter de petróleo), para obtener **C75** como un sólido amarillo. Rendimiento: 180 mg, 0,529 mmol, 89 %. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,58 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 9,0, 5,0$ Hz, 1H), 7,23 – 7,13 (m, 2H), 7,09 (ddd, $J = 10,1, 8,7, 6,6$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

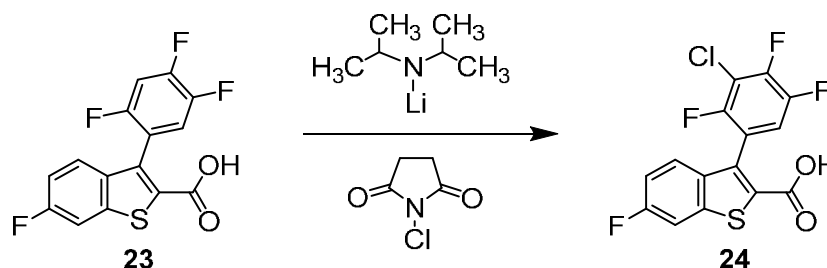
Etapla 2. Síntesis del ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**23**).

Una mezcla de **C75** (180 mg, 0,529 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (2 ml), metanol (2 ml) y agua (1 ml) se trató con hidróxido de litio (127 mg, 5,30 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante 16 horas, se concentró a presión reducida; el residuo se diluyó con agua (30 ml) y se ajustó a un pH de alrededor de 5 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. La suspensión resultante

se filtró y el sólido recogido se purificó mediante HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini NX-C18, 30 x 75 mm, 3 μ m; fase móvil A: agua que contiene 0,05 % de hidróxido de amonio (v/v); fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 13 % a 53 % de B; velocidad de flujo: 25 ml/minuto), para obtener ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**23**) como un sólido blanco. Rendimiento: 84,8 mg, 0,260 mmol, 49 %. LCMS m/z 280,9 $[M-COOH]^-$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,65 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 9,0, 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 10,8, 8,9, 6,5 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 10,8, 9,0, 6,8 Hz, 1H), 7,14 (ddd, J = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H).

Ejemplo 24

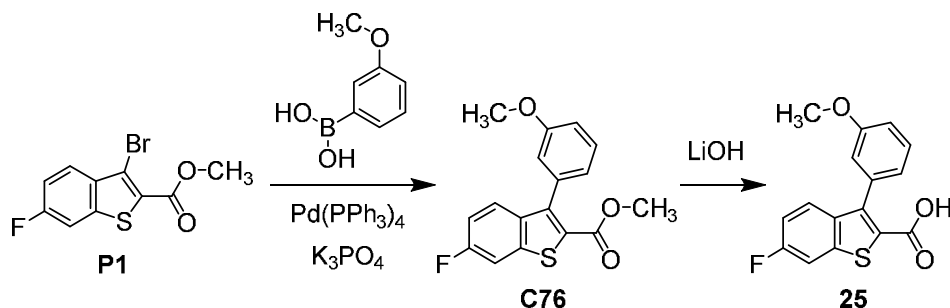
Ácido 3-(3-cloro-2,4,5-trifluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**24**)



A una solución a -65 °C de **23** (164 mg, 0,503 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le agregó diisopropilamida de litio (2 M; 0,528 ml, 1,06 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a -60 °C durante 1 hora, se agregó lentamente a -60 °C una solución de N-clorosuccinimida (67,1 mg, 0,503 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual se trató con una solución acuosa de cloruro de amonio (10 ml), se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 15 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini NX-C18, 30 x 150 mm, 5 μ m; fase móvil A: agua que contiene 0,225 % de ácido fórmico (v/v); fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 47 % a 87 % B; velocidad de flujo: 25 ml/minuto) para obtener ácido 3-(3-cloro-2,4,5-trifluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**24**) como un sólido amarillo. También se aisló el material de inicio **23** (29,4 mg) como un sólido blanco. Rendimiento: 16,1 mg, 44,6 μ mol, 9 % (11 % en función del material de inicio recuperado). LCMS m/z 358,8 (patrón de isótopo de cloro observado) $[M-H]^-$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,79 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 10,3, 8,4, 6,3 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 9,0, 8,9, 2,4 Hz, 1H).

Ejemplo 25

Ácido 6-fluoro-3-(3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**25**)



Etapa 1. Síntesis de 6-fluoro-3-(3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de metilo (**C76**).

Una solución de **P1** (0,210 g, 0,726 mmol), ácido (3-metoxifenil)borónico (0,221 g, 1,45 mmol) y fosfato tripotásico (0,309 g, 1,46 mmol) en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida (6,0 ml) y agua (3,0 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. A continuación, se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (84,0 mg, 72,7 μmol) en una porción, se selló el vial de reacción y se irradió la mezcla de reacción durante 25 minutos a 125 °C en un sintetizador de microondas Biotage Initiator+, tras lo cual el análisis de LCMS indicó la conversión a **C76**: LCMS m/z 285,2 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$. Después de diluir la mezcla de reacción con acetato de etilo (10 ml), se filtró a través de un pequeño tapón de tierra de diatomeas; el filtrado se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml), se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0 % a 30 % de acetato de etilo en heptano), para obtener **C76** como un sólido blanco. Rendimiento: 120 mg, 0,379 mmol, 52 %. LCMS m/z 285,2 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,55 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,9, 5,2$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,10 (ddd, $J = 8,9, 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,00 (ddd, $J = 8,3, 2,6, 0,7$ Hz, 1H), 6,96 (br ddd, $J = 7,5, 1, 1$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 2,3, 1,6$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis del ácido 6-fluoro-3-(3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**25**).

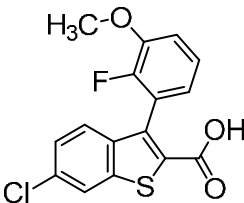
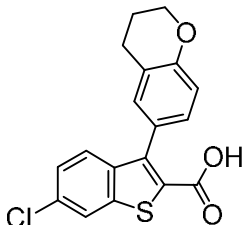
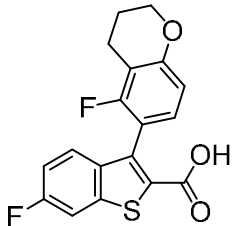
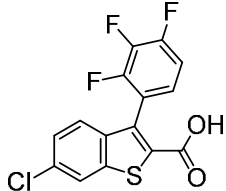
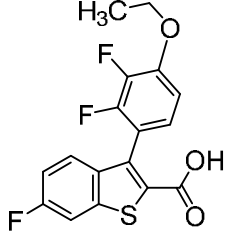
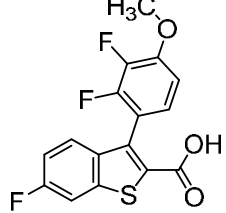
Se agregó hidróxido de litio (0,148 g, 6,18 mmol) a una solución de **C76** (115 mg, 0,364 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (4,0 ml), metanol (4,0 ml) y agua (2,0 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 3 horas. Luego se dividió en ácido clorhídrico (1 M; 10 ml) y acetato de etilo (20 ml), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Después de que las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, el material resultante se trituroó con diclorometano (10 ml) y se enjuagó con diclorometano (2 x 10

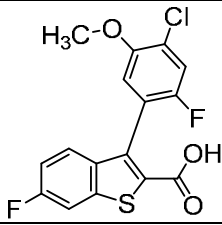
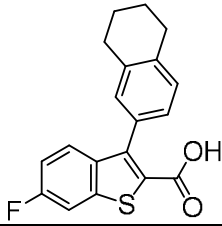
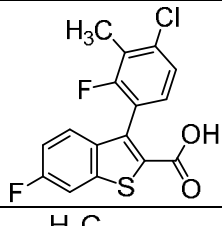
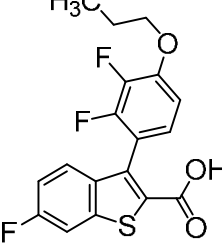
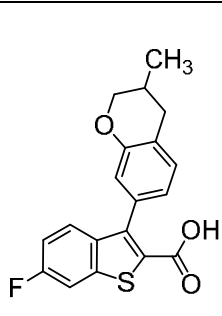
ml) para proporcionar 6-fluoro-3-(3 ácido -metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico (**25**) como un sólido blanquecino. Rendimiento: 64,7 mg, 0,214 mmol, 59 %. LCMS m/z 300,9 $[M-H]^-$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,24 (br s, 1H), 8,00 (dd, $J = 9,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 9,0, 5,3$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,3, 8,0$ Hz, 1H), 7,30 (ddd, $J = 9,0, 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 6,97 – 6,91 (m, 2H), 3,78 (s, 3H).

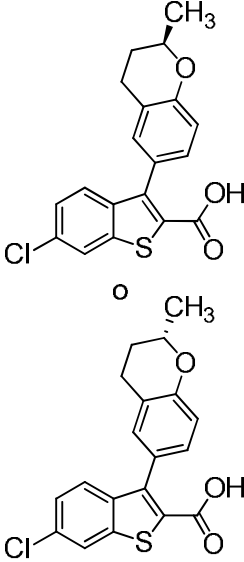
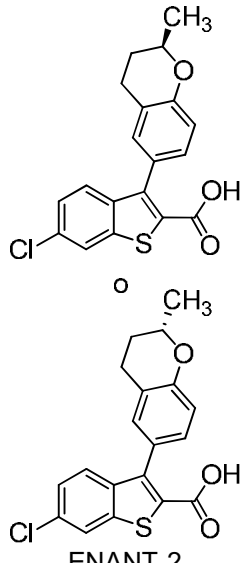
Los ejemplos 26-159 se produjeron mediante el uso del método de síntesis indicado en la Tabla 1, incluidos los materiales de inicio no comerciales.

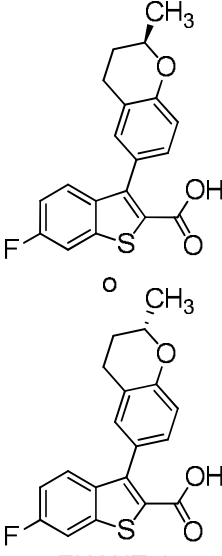
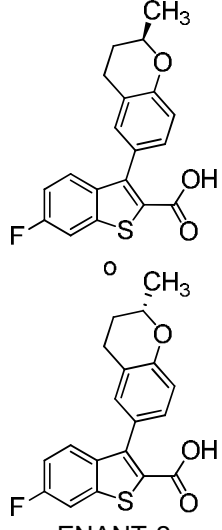
Tabla 1. Método de síntesis, estructura y datos fisicoquímicos de los Ejemplos 26 – 159.

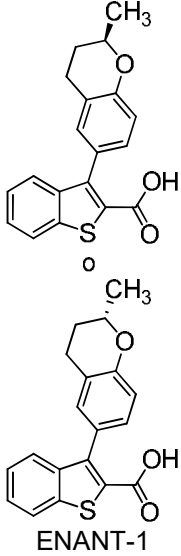
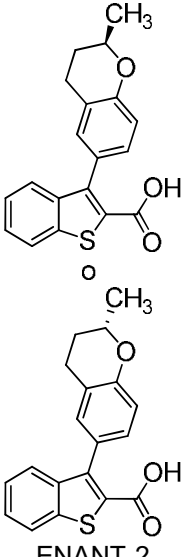
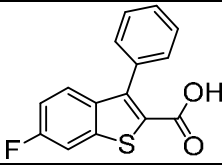
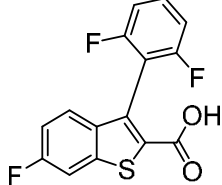
Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ; espectro de masa, ion observado m/z $[M+H]^+$ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa m/z $[M+H]^+$ (a menos que se indique lo contrario)
26	Ejemplo 1 ²		3,02 minutos ³ ; 303
27	Ejemplo 5 ⁴		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,40 (dd, componente de sistema ABX, $J = 9,0, 5,3$ Hz, 1H), 7,32 (ddd, $J = 9,0, 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 6,97 – 6,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H); 321,0
28	Ejemplo 5 ⁵		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96 (dd, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 9,0, 5,3$ Hz, 1H), 7,28 (ddd, $J = 9,0, 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,23 – 4,17 (m, 2H), 2,78 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,02 – 1,92 (m, 2H); 329,1
29	Ejemplo 5 ⁵		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,45 (br s, 1H), 8,03 (dd, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,1, 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 10,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 9,0, 5,2$ Hz, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 2H); 325,0 (patrón de isótopos de cloro observado)

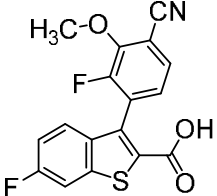
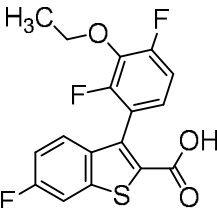
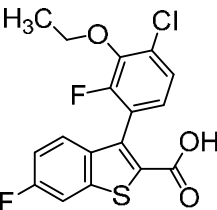
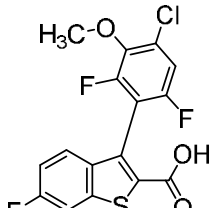
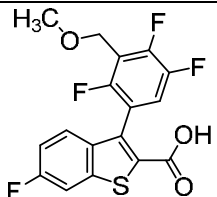
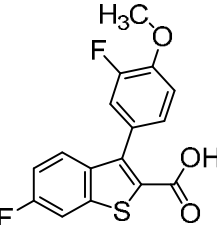
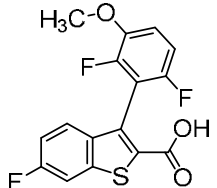
Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
30	Ejemplo 19		¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,89 (br d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,43 (br d, la mitad del cuarteto AB, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,09 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,88 (ddd, <i>J</i> = 7,6, 5,9, 1,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H); 337,0 (patrón de isótopos de cloro observado)
31	Ejemplo 1		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,27 (br s, 1H), 8,22 (br d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,47 (br d, la mitad del cuarteto AB, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 4,23 – 4,17 (m, 2H), 2,79 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,02 – 1,92 (m, 2H); LCMS <i>m/z</i> 343,0 (patrón de isótopos de cloro observado)
32	Ejemplos 1; P13		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,96 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 9,0, 5,2 Hz, 1H), 7,27 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 4,24 – 4,18 (m, 2H), 2,76 – 2,68 (m, 2H), 2,02 – 1,92 (m, 2H); 347,0
33	Ejemplo 19		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,76 (br s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 3H), 7,38 – 7,30 (m, 1H); 342,9 (patrón de isótopos de cloro observado)
34	Ejemplo 19		2,09 minutos ⁶ ; LCMS <i>m/z</i> 351 [M-H] ⁻
35	Ejemplo 19		3,16 minutos ³ ; 339

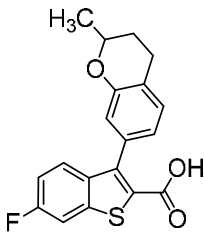
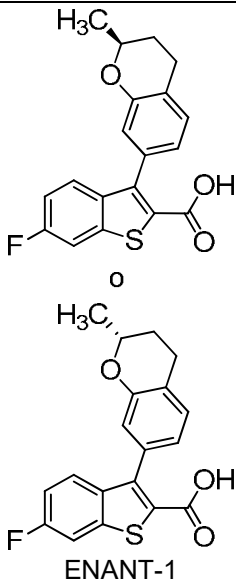
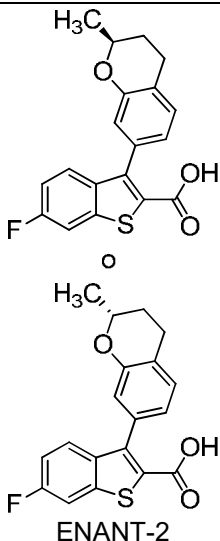
Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
36	Ejemplo 19		3,27 minutos ³ ; 355
37	Ejemplo 19		3,06 minutos ⁷ ; 327
38	Ejemplo 19		2,88 minutos ⁷ ; 339
39	Ejemplo 19		3,48 minutos ³ ; 367
40	Ejemplo 1; P14		Picos característicos: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,10 (br s, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,3 Hz, 1H), 7,28 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 4,19 (ddd, <i>J</i> = 10,6, 3,5, 1,9 Hz, 1H), 3,71 (dd, <i>J</i> = 10, 10 Hz, 1H), 2,88 (br dd, <i>J</i> = 16,4, 4,5 Hz, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 1,03 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H); 343,1

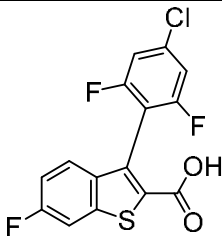
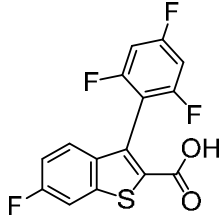
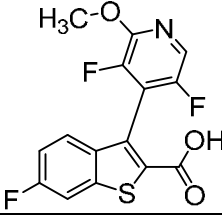
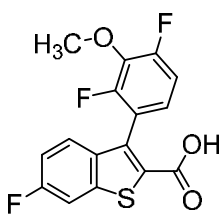
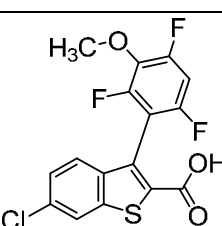
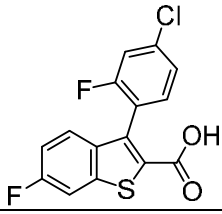
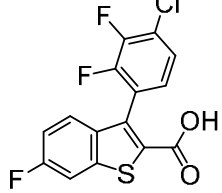
Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
41	Ejemplo 1 ⁸ ; P12, P15	 ENANT-1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,21 (br s, 1H), 8,23 (br d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,47 (d, la mitad del cuarteto AB, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,81 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 4,21 (dq, <i>J</i> = 12,5, 6,2, 2,0 Hz, 1H), 2,87 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 16,5, 11,5, 5,9 Hz, 1H), 2,74 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 16,7, 5,4, 2,9 Hz, 1H), 2,03 (dddd, <i>J</i> = 13,5, 5,7, 2,6, 2,6 Hz, 1H), 1,65 (dddd, <i>J</i> = 13,1, 11,1, 11,1, 5,4 Hz, 1H), 1,37 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 381,1 (patrón de isótopos de cloro observado) [M+Na ⁺]
42	Ejemplo 1 ⁸ ; P12, P15	 ENANT-2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,25 (br s, 1H), 8,23 (br d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,47 (d, la mitad del cuarteto AB, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,81 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 4,27 – 4,16 (m, 1H), 2,87 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 16,5, 11,6, 6,0 Hz, 1H), 2,74 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 16,7, 5,4, 2,9 Hz, 1H), 2,03 (dddd, <i>J</i> = 13,4, 5,6, 2,6, 2,6 Hz, 1H), 1,65 (dddd, <i>J</i> = 13,4, 11,1, 11,1, 5,3 Hz, 1H), 1,37 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 381,1 (patrón de isótopos de cloro observado) [M+Na ⁺]

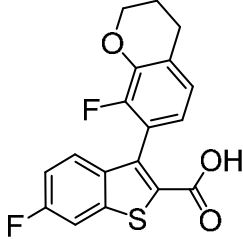
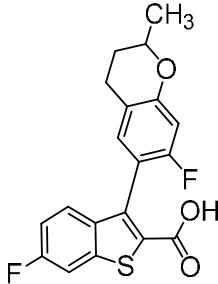
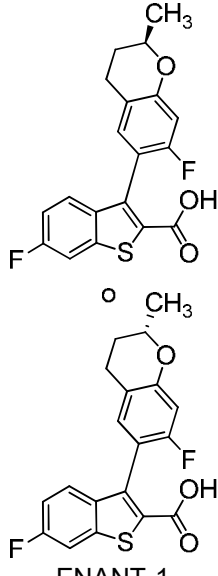
Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
43	Ejemplo 1 ^o ; P15	 ENANT-1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,17 (br s, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,3 Hz, 1H), 7,29 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 4,21 (dq, <i>J</i> = 12,4, 6,1, 2,0 Hz, 1H), 2,87 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 16,5, 11,6, 5,9 Hz, 1H), 2,74 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 16,7, 5,4, 2,9 Hz, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 1H), 1,72 – 1,58 (m, 1H), 1,37 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H); 343,1
44	Ejemplo 1 ^o ; P15	 ENANT-2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,10 (br s, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,3 Hz, 1H), 7,30 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 4,27 – 4,16 (m, 1H), 2,87 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 16,5, 11,6, 5,8 Hz, 1H), 2,74 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 16,7, 5,4, 2,9 Hz, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 1H), 1,65 (dddd, <i>J</i> = 13,4, 11,5, 10,1, 5,4 Hz, 1H), 1,37 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 365,1 [M+Na ⁺]

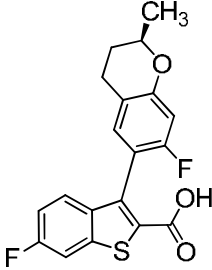
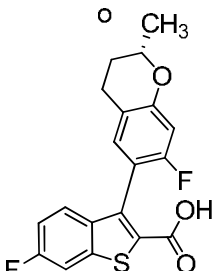
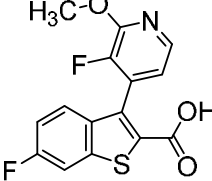
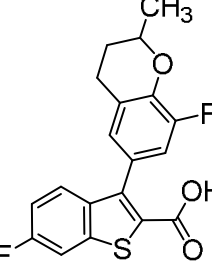
Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
45	Ejemplo 19 ¹⁰ ; P15	 ENANT-1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,14 (br s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 4,21 (dq, <i>J</i> = 12,4, 6,1, 2,0 Hz, 1H), 2,88 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 16,5, 11,7, 5,9 Hz, 1H), 2,74 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 16,7, 5,5, 3,0 Hz, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,73 – 1,59 (m, 1H), 1,37 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 347,1 [M+Na ⁺]
46	Ejemplo 19 ¹⁰ ; P15	 ENANT-2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,13 (br s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 4,21 (dq, <i>J</i> = 12,4, 6,1, 2,0 Hz, 1H), 2,88 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 16,5, 11,6, 5,8 Hz, 1H), 2,74 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 16,7, 5,4, 2,9 Hz, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 1H), 1,73 – 1,59 (m, 1H), 1,37 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 347,1 [M+Na ⁺]
47	Ejemplo 7; P1		¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 4H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,11 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 8,9, 2,4 Hz, 1H); 273,1
48	Ejemplos 1 ¹¹ ; P1		7,64 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (tt, <i>J</i> = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 7,29 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,11 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 2H); 309,0

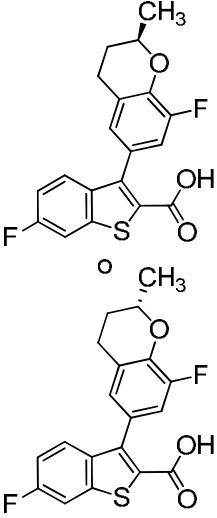
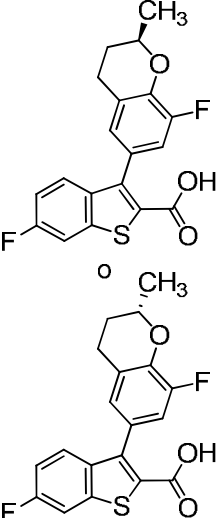
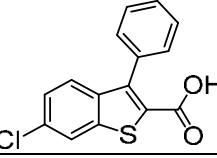
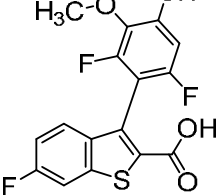
Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
49	Ejemplo 2; P2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,82 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 7,59 (br d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,2 Hz, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 4,04 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 368,0 [M+Na ⁺]
50	Ejemplo 18; P2		7,68 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,16 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,11 – 7,00 (m, 2H), 4,22 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 1,38 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 350,9 [M-H] ⁻
51	Ejemplo 2; P2		¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,57 (br d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 1H, supuesto; muy oscurecido por el pico del solvente), 7,14 (br ddd, <i>J</i> = 9, 9, 2, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 4,21 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,41 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 366,9 (patrón de isótopos de cloro observado) [M-H] ⁻
52	Ejemplo 2; P2		¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,60 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,45 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 7,19 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 370,9 (patrón de isótopos de cloro observado) [M-H] ⁻
53	Ejemplo 18 ¹² ; P2		7,73 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (br dd, <i>J</i> = 9,1, 5,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 1H), 7,21 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Hz, 1H), 4,69 – 4,59 (m, 2H), 3,40 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 368,9 [M-H] ⁻
54	Ejemplo 2; P2		7,67 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,2 Hz, 1H), 7,23 – 7,11 (m, 4H), 3,94 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 318,9 [M-H] ⁻
55	Ejemplo 2; P2		7,77 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,42 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,03 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H); 339,1

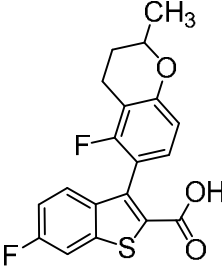
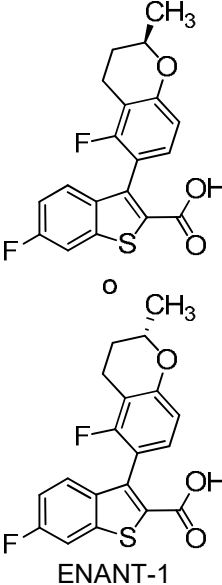
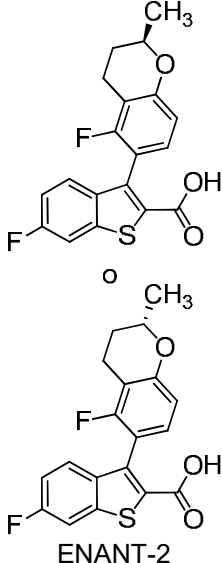
Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
56	Ejemplos 18 ¹³ ; P1		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,99 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,3 Hz, 1H), 7,29 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,80 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 4,24 – 4,13 (m, 1H), 2,90 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 17,2, 11,4, 6,0 Hz, 1H), 2,83 – 2,73 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,74 – 1,60 (m, 1H), 1,35 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H); 343,0
57	Ejemplo 56 ¹⁴	 ENANT-1	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,12 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,86 – 6,79 (m, 2H), 4,24 – 4,14 (m, 1H), 2,93 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 17,4, 11,6, 6,1 Hz, 1H), 2,85 – 2,76 (m, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,85 – 1,72 (m, 1H), 1,40 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H); 343,0
58	Ejemplo 56 ¹⁴	 ENANT-2	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,12 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,86 – 6,79 (m, 2H), 4,25 – 4,14 (m, 1H), 2,93 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 17,3, 11,6, 6,0 Hz, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 1H), 1,86 – 1,72 (m, 1H), 1,40 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H); 343,0

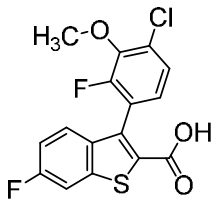
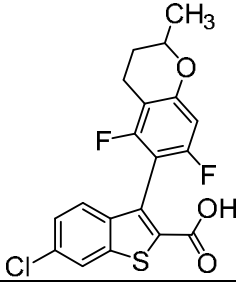
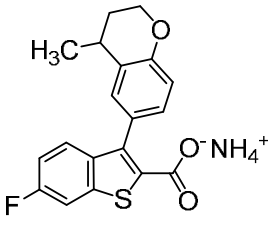
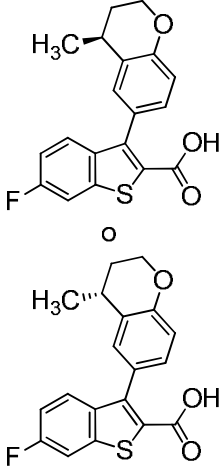
Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
59	Ejemplo 2; P2		¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 8,9, 5,0 Hz, 1H), 7,16 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H); LCMS <i>m/z</i> 340,9 (patrón de isótopos de cloro observado) [M-H] ⁻
60	Ejemplo 2; P2		¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,60 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 7,18 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, <i>J</i> = 8,8, 7,2 Hz, 2H); LCMS <i>m/z</i> 324,9 [M-H] ⁻
61	Ejemplos 2 ¹⁵ ; P2		8,02 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (br dd, <i>J</i> = 8,9, 5,1 Hz, 1H), 7,26 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H); 340,0
62	Ejemplo 2; P2		7,75 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,22 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 10,4, 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,04 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 8,7, 7,2, 5,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 361,0 [M+Na ⁺]
63	Ejemplo 7; P12		¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,90 (s, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 6,89 – 6,81 (m, 1H), 3,99 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 370,9 (patrón de isótopos de cloro observado) [M-H] ⁻
64	Ejemplo 1; P1		3,27 minutos ³ ; 325
65	Ejemplo 1; P1		3,30 minutos ³ ; 343

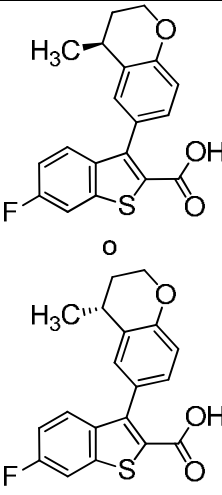
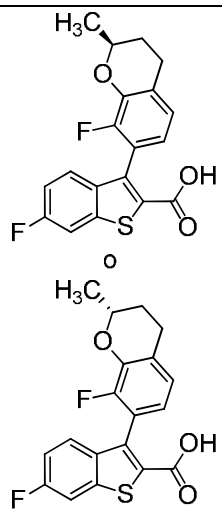
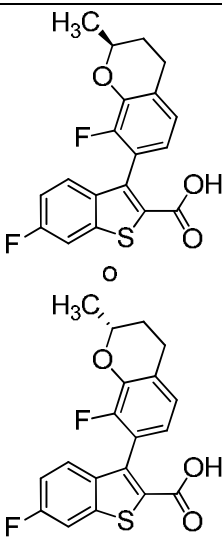
Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
66	Ejemplo 18 ¹⁶ ; P1		¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,56 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 9,1, 5,2 Hz, 1H), 7,11 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (br d, la mitad del cuarteto AB, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,79 – 6,73 (m, 1H), 4,37 – 4,29 (m, 2H), 2,94 – 2,86 (m, 2H), 2,17 – 2,06 (m, 2H); 347,0
67	Ejemplo 18 ¹⁷ ; P1		7,70 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (ddd, <i>J</i> = 8,6, 5,3, 2,9 Hz, 1H), 7,18 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 4,27 – 4,16 (m, 1H), 2,96 – 2,72 (m, 2H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,80 – 1,65 (m, 1H), 1,41 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H); 361,1
68	Ejemplo 67 ¹⁸		7,71 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,19 (ddd, <i>J</i> = 9, 9, 2,4 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 2,95 – 2,73 (m, 2H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,79 – 1,66 (m, 1H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H); 361,2

Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
69	Ejemplo 67 ¹⁸	  ENANT-2	7,70 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,49 (ddd, <i>J</i> = 8,6, 5,2, 3,0 Hz, 1H), 7,19 (ddd, <i>J</i> = 9, 9, 2,4 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 2,95 – 2,72 (m, 2H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H); 361,2
70	Ejemplo 2; P2		7,96 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,37 (br dd, <i>J</i> = 8,9, 5,1 Hz, 1H), 7,15 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 5, 4,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); 322,0
71	Ejemplo 18 ¹⁹ ; P2		7,70 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,2 Hz, 1H), 7,19 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, <i>J</i> = 11,5, 2,1 Hz, 1H), 6,88 (br s, 1H), 4,27 (dq, <i>J</i> = 10,1, 6,2, 2,2 Hz, 1H), 2,96 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 16,6, 11,4, 6,0 Hz, 1H), 2,84 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 16,8, 5,4, 3,1 Hz, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,46 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H); 361,0

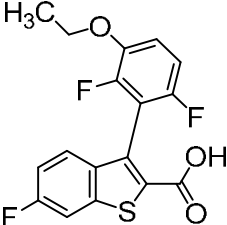
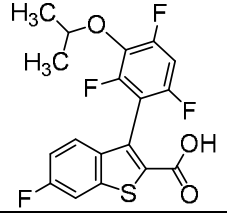
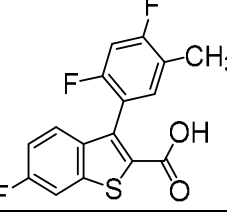
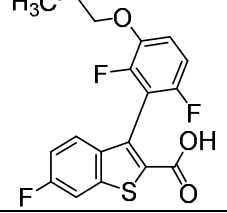
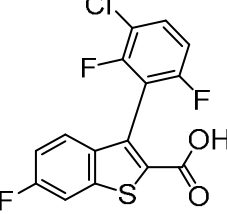
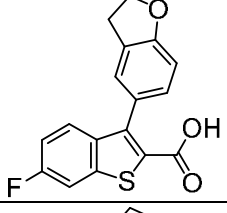
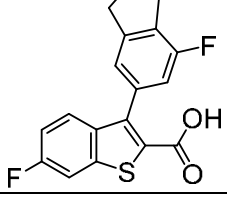
Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
72	Ejemplo 71 ²⁰	 ENANT-1	7,69 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,18 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (br d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 6,88 (br s, 1H), 4,32 – 4,20 (m, 1H), 3,01 – 2,90 (m, 1H), 2,89 – 2,79 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,46 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H); 361,0
73	Ejemplo 71 ²⁰	 ENANT-2	7,68 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,2 Hz, 1H), 7,17 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (br d, <i>J</i> = 11,5 Hz, 1H), 6,88 (br s, 1H), 4,31 – 4,21 (m, 1H), 2,95 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 16,7, 11,4, 6,0 Hz, 1H), 2,89 – 2,80 (m, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 1H), 1,46 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H); 361,0
74	Ejemplo 1 ² ; P12		8,01 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 4H), 7,40 – 7,34 (m, 3H); 289,0
75	Ejemplo 2 ²¹ ; P2		¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,39 (br dd, <i>J</i> = 9,1, 4,9 Hz, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 2H, asumido, parcialmente oscurecido por el pico de solvente), 4,10 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 361,9 [M-H] ⁻

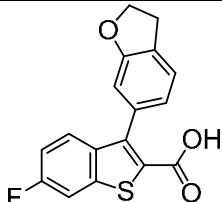
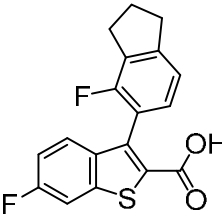
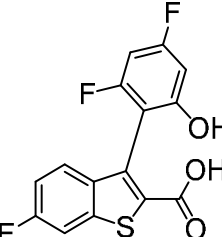
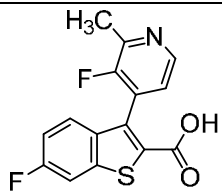
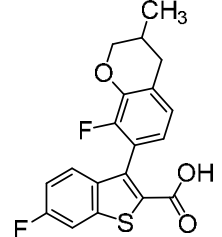
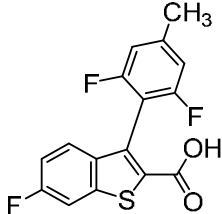
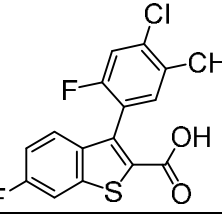
Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
76	Ejemplo 18 ²² ; P1		7,71 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 1H), 7,19 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, <i>J</i> = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 1H), 2,88 (br d, la mitad del cuarteto AB, <i>J</i> = 17,2 Hz, 1H), 2,75 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 17,0, 11,4, 5,7 Hz, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,77 – 1,63 (m, 1H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H); 361,0
77	Ejemplo 76 ²³	 ENANT-1	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) ²⁴ δ 7,55 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (br dd, <i>J</i> = 9,1, 5,2 Hz, 1H), 7,12 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (br dd, <i>J</i> = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,73 (br d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 4,28 – 4,15 (m, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 2,82 – 2,66 (m, 1H), 2,13 – 2,02 (m, 1H), 1,85 – 1,66 (m, 1H), [1,46 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz) y 1,46 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz), total 3H]; 361,2
78	Ejemplo 76 ²³	 ENANT-2	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) ²⁴ δ 7,55 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,12 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,04 (br dd, <i>J</i> = 8,4, 8,2 Hz, 1H), 6,72 (br d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 4,28 – 4,15 (m, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 2,82 – 2,65 (m, 1H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,84 – 1,66 (m, 1H), [1,46 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz) y 1,46 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz), total 3H]; 361,0

Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
79	Ejemplo 18; P1		7,75 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,47 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,22 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, <i>J</i> = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 372,0 (patrón de isótopos de cloro observado) [M+NH ₄ ⁺]
80	Ejemplo 7; P12, C42		7,89 (br s, 1H), 7,30 (br s, 2H), 6,45 (dd, <i>J</i> = 10,7, 1,8 Hz, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 1H), 2,90 – 2,61 (m, 2H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,76 – 1,60 (m, 1H), 1,41 (br d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H); 395,0 (patrón de isótopos de cloro observado)
81	Ejemplo 18; P16, P1		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,81 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 2H), 7,19 (br s, alrededor de 2H, se supone que es sal de amonio parcial, 7,08 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 2H), 3,01 – 2,90 (m, 1H), 2,12 – 2,01 (m, 1H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H); 343,0
82	Ejemplo 81 ²⁵	 ENANT-1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,98 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,3 Hz, 1H), 7,30 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,27 – 4,14 (m, 2H), 3,03 – 2,91 (m, 1H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 1,75 – 1,64 (m, 1H), 1,29 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H); 343,0

Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
83	Ejemplo 81 ²⁵	 ENANT-2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,98 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,3 Hz, 1H), 7,30 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,27 – 4,14 (m, 2H), 3,03 – 2,91 (m, 1H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 1,75 – 1,64 (m, 1H), 1,29 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H); 343,0
84	Ejemplo 18 ^{26,27} ; P1	 ENANT-1	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) ²⁴ δ 7,55 (br d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,10 (br dd, <i>J</i> = 8,9, 8,9 Hz, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,77 – 6,70 (m, 1H), 4,34 – 4,19 (m, 1H), 3,04 – 2,78 (m, 2H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,92 – 1,74 (m, 1H), [1,48 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz) y 1,47 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz), total 3H]; 361,0
85	Ejemplo 18 ^{26,27} ; P1	 ENANT-2	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) ²⁴ δ 7,50 – 7,41 (m, 2H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 8,7, 8,7 Hz, 1H), 6,88 – 6,80 (m, 1H), 6,74 – 6,65 (m, 1H), 4,27 – 4,12 (m, 1H), 2,96 – 2,71 (m, 2H), 2,07 – 1,94 (m, 1H), 1,84 – 1,68 (m, 1H), 1,47 – 1,37 (m, 3H); 361,0

Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
86	Ejemplo 18 ²⁸ ; P1		7,74 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,27 – 7,14 (m, 2H), 7,05 (dd, <i>J</i> = 8,8, 8,7 Hz, 1H), 2,76 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,24 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); 336,9
87	Ejemplo 18 ^{29,30} ; P2		3,36 minutos ³ ; 343
88	Ejemplo 2; P2		¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,9, 5,0 Hz, 1H), 7,16 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,00 (ddd, <i>J</i> = 9, 9, 6,7 Hz, 1H), 2,31 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 3H); 341,1
89	Ejemplo 18 ²⁹ ; P2		1,73 minutos ³¹ ; LCMS <i>m/z</i> 337 [M-H] ⁻
90	Ejemplo 18 ²⁹ ; P2		3,12 minutos ³ ; 339
91	Ejemplo 18 ^{29,32} ; P2		3,36 minutos ³ ; 343
92	Ejemplo 18; P1		7,74 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,21 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 9,0, 9,0 Hz, 1H), 7,01 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 3,9, 3,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, <i>J</i> = 5,7, 3,1 Hz, 1H), 4,04 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,38 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H); 335,1

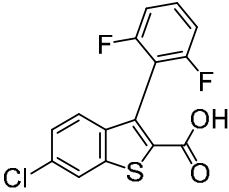
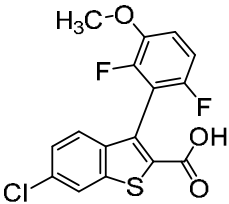
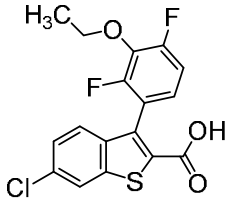
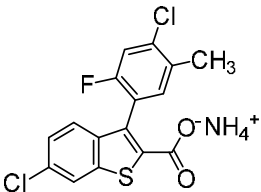
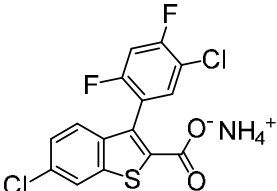
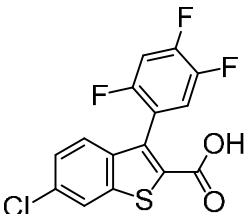
Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
93	Ejemplo 1; P1		3,22 minutos ³ ; 353
94	Ejemplo 1; P1		3,41 minutos ³ ; 385
95	Ejemplo 2; P2		¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,20 – 7,09 (m, 2H), 6,92 (t, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 2,31 (br s, 3H); 323,1
96	Ejemplo 21; P1		2,83 minutos ⁷ ; 367
97	Ejemplo 2; P2		7,79 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,64 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 8,4, 5,6 Hz, 1H), 7,44 (br dd, <i>J</i> = 8,9, 5,0 Hz, 1H), 7,25 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 8,7, 1,8 Hz, 1H); LCMS <i>m/z</i> 340,8 (patrón de isótopos de cloro observado) [M-H] ⁻
98	Ejemplo 18 ²⁹ ; P2		3,09 minutos ³ ; 315
99	Ejemplo 18 ²⁹ ; P2		3,50 minutos ³ ; 331

Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
100	Ejemplo 18 ²⁹ ; P2		3,12 minutos ³ ; 315
101	Ejemplo 18 ²⁹ ; P2		3,42 minutos ³ ; 331
102	Ejemplo 2 ³³ ; P2		7,65 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,34 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,12 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,60 – 6,49 (m, 2H); 324,9
103	Ejemplo 18; P1		8,30 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,67 (br d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 5,0, 5,0 Hz, 1H), 7,15 (br dd, <i>J</i> = 9, 9 Hz, 1H), 2,56 (br d, <i>J</i> = 3 Hz, 3H); 306,0
104	Ejemplo 7; P17, P1		7,72 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,78 – 6,71 (m, 1H), 4,29 (br d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 3,83 – 3,72 (m, 1H), 3,01 – 2,90 (m, 1H), 2,61 – 2,49 (m, 1H), 2,28 – 2,13 (m, 1H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H); 361,0
105	Ejemplo 21; P1		3,24 minutos ³ ; 323
106	Ejemplo 7; P1		7,75 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,22 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 336,9 (patrón de isótopos de cloro observado) [M-H] ⁻

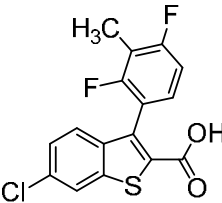
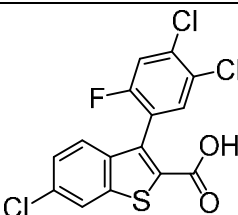
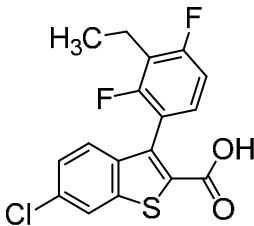
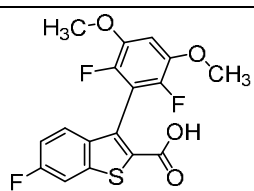
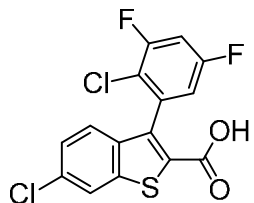
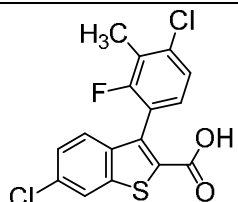
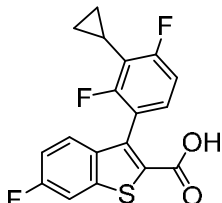
Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
107	Ejemplo 2; P2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,55 (s, 2H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (br dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 8,9, 5,2 Hz, 1H), 7,18 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 9,0, 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,41 (br s, 4H); 309,9
108	Ejemplo 7; P1		7,77 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 8,2, 7,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 9,3, 9,2 Hz, 1H), 7,24 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H); LCMS <i>m/z</i> 341,1 (patrón de isótopos de cloro observado) [M-H] ⁻
109	Ejemplo 7; P1		7,78 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H); LCMS <i>m/z</i> 343,0 [M-H] ⁻
110	Ejemplos 8; P2		8,36 (s, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 8,9, 5,2 Hz, 1H), 7,13 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 2,84 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,29 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); 338,0
111	Ejemplo 7; P1		¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) ³⁴ δ 7,78 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,28 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,22 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 2,8, 1,8 Hz, 1H); LCMS <i>m/z</i> 340,9 (patrón de isótopos de cloro observado) [M-H] ⁻
112	Ejemplos 8; P2		8,40 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 2H), 7,22 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 2,82 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,32 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H); 320,1
113	Ejemplo 7; P1		3,41 minutos ³⁵ ; 359,1 (patrón de isótopos de dicloro observado)

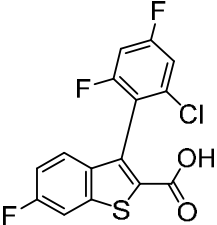
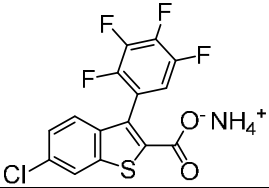
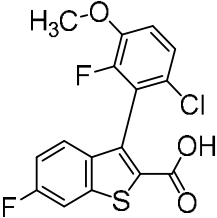
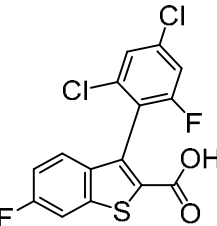
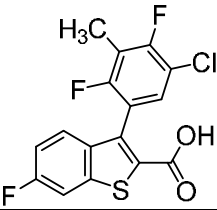
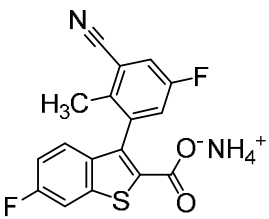
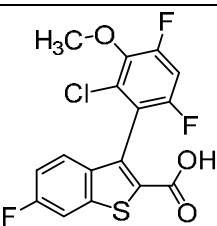
Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
114	Ejemplo 7; P1		3,34 minutos ³⁵ ; 373,2 (patrón de isótopo de cloro observado)
115	Ejemplo 18 ³⁶ ; P2		3,20 minutos ⁷ ; 341
116	Ejemplo 2 ³⁷ ; P2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,03 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,2 Hz, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,17 (br s, H parcial, se supone que es una sal de amonio parcial), 4,07 (br s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 354,9 [M-H] ⁻
117	Ejemplo 2; P2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,05 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 9,0, 5,2 Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,19 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 8,6 Hz, 1H), 2,21 (br s, 3H); 323,1
118	Ejemplo 18 ²⁹ ; P2		3,46 minutos ³ ; 331
119	Ejemplo 18 ²⁹ ; P2		1,91 minutos ⁶ ; LCMS <i>m/z</i> 335 [M-H] ⁻
120	Ejemplo 18 ²⁹ ; P2		3,32 minutos ³ ; 323

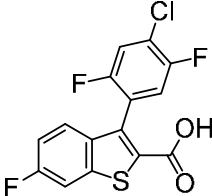
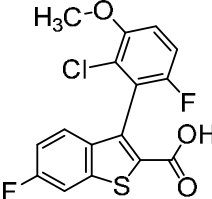
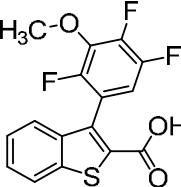
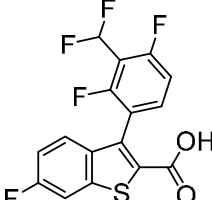
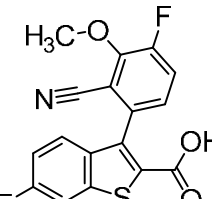
Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
121	Ejemplo 18 ²⁹ ; P2		3,38 minutos ³ ; 339
122	Ejemplo 18 ²⁹ ; P2		3,12 minutos ³ ; 312
123	Ejemplo 18 ²⁹ ; P2		2,77 minutos ³ ; 328
124	Ejemplo 18 ²⁹ ; P2		3,09 minutos ³ ; 312
125	Ejemplo 18 ²⁹ ; P2		3,08 minutos ³ ; 312
126	Ejemplo 18 ²⁹ ; P2		3,28 minutos ³ ; 317
127	Ejemplo 18 ²⁹ ; P2		2,84 minutos ⁷ ; 339

Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
128	Ejemplo 7; P7		7,94 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (tt, <i>J</i> = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (d, la mitad del cuarteto AB, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,10 – 7,00 (m, 2H); 325,0 (patrón de isótopos de cloro observado)
129	Ejemplo 7; P7		7,92 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,26 (d, la mitad del cuarto AB, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (ddd, <i>J</i> = 9,2, 9,2, 5,1 Hz, 1H), 6,96 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 8,9, 2,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 352,9 (patrón de isótopos de cloro observado) [M-H] ⁻
130	Ejemplo 7 ³⁸ ; P7		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,31 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, la mitad del cuarteto AB, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,27 (ddd, <i>J</i> = 10,3, 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,17 (ddd, <i>J</i> = 8,6, 7,5, 6,0 Hz, 1H), 4,19 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 1,31 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 366,9 (patrón de isótopos de cloro observado) [M-H] ⁻
131	Ejemplo 7; P7		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,07 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,33 (br s, alrededor de 3 – 4H), 7,24 (d, la mitad del cuarteto AB, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 308,9 (patrón de isótopos de dicloro observado) [M-COOH] ⁻
132	Ejemplo 7; P7		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,08 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,35 (dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (br s, 4H), 7,27 (br d, la mitad del cuarteto AB, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H); LCMS <i>m/z</i> 312,8 (patrón de isótopos de dicloro observado) [M-COOH] ⁻
133	Ejemplo 7; P7		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,32 (br s, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 2H); LCMS <i>m/z</i> 296,8 (patrón de isótopos de cloro observado) [M-COOH] ⁻

Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
134	Ejemplo 7; P18, P7		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,32 (br s, 1H), 7,60 – 7,45 (m, 3H), 2,73 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 368,9 (patrón de isótopos de cloro observado) [M-H] ⁻
135	Ejemplo 8 ³⁹ ; P2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,06 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 9,0, 5,3 Hz, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 2,23 (s, 6H); 337,0
136	Ejemplo 7 ⁴⁰ ; P1		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,13 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, componente de sistema ABX, <i>J</i> = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,22 (br s, aproximadamente 2 – 3H), 2,33 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 326,9 (patrón de isótopo de dicloro observado) [M-COOH] ⁻
137	Ejemplo 18 ⁴¹ ; P12		7,96 (br s, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,23 (dd, <i>J</i> = 8,4, 8,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 9,7, 9,7 Hz, 1H), 2,29 (br s, 3H); 339,1 (patrón de isótopos de dicloro observado)
138	Ejemplo 7; P12		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,10 (br s, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,29 (d, la mitad del cuarteto AB, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 368,9 (patrón de isótopos de dicloro observado) [M-H] ⁻
139	Ejemplo 7; P18, P1		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,98 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,29 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,16 (br s, 1H; se supone que es sal de amonio parcial), 2,72 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 352,9 [M-H] ⁻
140	Ejemplo 2; P2		¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,62 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,44 (br dd, <i>J</i> = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 7,29 – 7,17 (m, 2H, se supone; parcialmente oscurecido por el pico del solvente) LCMS <i>m/z</i> 342,9 [M-H] ⁻

Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
141	Ejemplo 7; P12		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,31 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, la mitad del cuarteto AB, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 8,8, 8,7 Hz, 1H), 2,21 (br s, 3H); 339,1 (patrón de isótopos de cloro observado)
142	Ejemplo 7; P12		7,94 (dd, <i>J</i> = 1,2, 1,1 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,35 (br s, 2H); LCMS <i>m/z</i> 328,8 (patrón de isótopos de tricloro observado) [M-COOH] ⁻
143	Ejemplo 18 ²⁸ ; P12		¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,90 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,42 (d, la mitad del cuarteto AB, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 1H), 6,97 (br dd, <i>J</i> = 8,8, 8,5 Hz, 1H), 2,75 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H); 353,1 (patrón de isótopos de cloro observado)
144	Ejemplo 2 ⁴² ; P2		¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 8,7, 5,1 Hz, 1H), 7,15 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 8,8, 2 Hz, 1H), 6,78 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 6H); LCMS <i>m/z</i> 366,9 [M-COOH] ⁻
145	Ejemplo 18 ⁴³ ; P12		8,07 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,31 (d, la mitad del cuarteto AB, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,04 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 2,9, 1,7 Hz, 1H); LCMS <i>m/z</i> 312,8 (patrón de isótopos de dicloro observado) [M-COOH] ⁻
146	Ejemplo 7; P7		8,00 (br s, 1H), 7,37 (br s, 2H), 7,32 (br d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 8,0, 7,8 Hz, 1H), 2,37 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 308,8 (patrón de isótopos de dicloro observado) [M-COOH] ⁻
147	Ejemplo 2 ⁴⁴ ; P2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,44 (br s, 1H), 8,05 (dd, <i>J</i> = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 9,0, 5,2 Hz, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 2H), 7,14 (dd, <i>J</i> = 10, 9 Hz, 1H), 1,91 (tt, <i>J</i> = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 1,03 – 0,88 (m, 4H); 349,0

Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
148	Ejemplo 2; P2		¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 2H), 6,93 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 8,7, 2,4 Hz, 1H); LCMS <i>m/z</i> 340,9 (patrón de isótopos de cloro observado) [M-H] ⁻
149	Ejemplo 7; P7		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,12 (br s, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 1H), 7,37 (br s, 2H), 7,34 (br s, alrededor de 4H); LCMS <i>m/z</i> 314,9 (patrón de isótopos de cloro observado) [M-COOH] ⁻
150	Ejemplo 2 ⁴⁵ ; P2		7,66 (br d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,32 – 7,06 (m, 4H), 3,91 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 352,9 (patrón de isótopos de cloro observado) [M-H] ⁻
151	Ejemplos 14, 15 y 16; P1		7,65 (br d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 8,6, 5,1 Hz, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 1H); LCMS <i>m/z</i> 356,8 (patrón de isótopos de dicloro observado) [M-H] ⁻
152	Ejemplos 8; P2		7,76 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,23 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 2,30 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 354,8 (patrón de isótopos de cloro observado) [M-H] ⁻
153	Ejemplo 2 ⁴⁶ ; P2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,93 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,27 (br s, alrededor de 3 – 4H), 7,21 (ddd, componente del sistema ABXY, <i>J</i> = 8,9, 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 8,9, 5,5 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 327,9 [M-H] ⁻
154	Ejemplos 14, 15 y 16; P19, P2		¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,60 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,35 (br dd, <i>J</i> = 8,9, 5,0 Hz, 1H), 7,16 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 10,5, 8,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> 370,9 (patrón de isótopos de cloro observado) [M-H] ⁻

Número de ejemplo	Método de síntesis; materiales de inicio no comerciales ¹	Estructura	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ; espectro de masa, ion observado <i>m/z</i> [M+H] ⁺ o tiempo de retención de HPLC; espectro de masa <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (a menos que se indique lo contrario)
155	Ejemplo 18; P2		7,68 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 9,3, 6,1 Hz, 1H), 7,17 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H); LCMS <i>m/z</i> 296,8 (patrón de isótopos de cloro observado) [M-COOH] ⁻
156	Ejemplo 7; P1		¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 7,02 (dd, componente del sistema ABX, <i>J</i> = 9,2, 4,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H); 355,2 (patrón de isótopos de cloro observado)
157	Ejemplo 147; C62		7,94 (br d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 3H), 7,01 (ddd, <i>J</i> = 10,5, 8,3, 6,1 Hz, 1H), 4,05 (br s, 3H); 339,0
158	Ejemplo 2; P2		7,71 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 7,11 (t, <i>J</i> _{HF} = 52,9 Hz, 1H); LCMS <i>m/z</i> 376,2 [M+NH ₄ ⁺]
159	Ejemplo 2; P20, P2		7,78 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 11,8, 8,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 7,23 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, <i>J</i> = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 4,17 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> 363,3 [M+NH ₄ ⁺]

1. Para los métodos siguientes, los materiales de inicio que contenían boro no especificados eran ácidos borónicos o ésteres de boronato disponibles en el comercio.

2. En este caso, el acoplamiento catalizado por paladio se llevó a cabo con el uso de carbonato de potasio como base, en lugar de fosfato de potasio.

3. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 μ m; fase móvil A: agua que contiene 0,0375 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: acetonitrilo que contiene 0,01875 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 10 % de B durante 0,50 minutos; 10 % a 100 % de B durante 3,5 minutos; velocidad de flujo: 0,8 ml/minuto.

4. En este caso, el acoplamiento catalizado por paladio se llevó a cabo en *N,N*-

dimetilformamida acuosa, utilizando como base fosfato de potasio, bajo irradiación de microondas a 125 °C.

5. Se usó fosfato de potasio en lugar de carbonato de cesio.

6. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; fase móvil A: agua que contiene 0,05 % de hidróxido de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 5 % de B durante 0,50 minutos, luego de 5 % a 100 % de B durante 2,9 minutos, luego 100 % de B durante 0,8 minutos; velocidad de flujo: 0,8 ml/minuto.

7. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; fase móvil A: agua que contiene 0,0375 % de ácido trifluoroacético; fase móvil B: acetonitrilo que contiene 0,01875 % de ácido trifluoroacético; gradiente: 25 % de B durante 0,50 minutos; luego 25 % a 100 % de B durante 3,0 minutos; velocidad de flujo: 0,8 ml/minuto.

8. El producto se separó en sus enantiómeros componentes mediante HPLC de fase inversa (columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 50 x 250 mm, 10 µm; fase móvil: 50:50:0,1 (v/v/v) hexano / propan-2-ol / ácido fórmico; velocidad de flujo: 60 g/minute). El enantiómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 41, y el enantiómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 42. En HPLC analítica de fase reversa (Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 150 mm, 3 µm; fase móvil: 50:50:0,1 (v/v/v) hexano / propan-2-ol / ácido fórmico; velocidad de flujo: 0,5 ml/minuto), el Ejemplo 41 exhibió un tiempo de retención de 11,32 minutos. El Ejemplo 42 tuvo un tiempo de retención de 13,79 minutos en las mismas condiciones.

9. El producto se separó en sus enantiómeros componentes mediante HPLC de fase inversa (columna: Chiral Technologies Chiralpak IC, 50 x 250 mm, 10 µm; fase móvil: 80:20:0,1(v/v/v) hexano / propan-2-ol / ácido fórmico; velocidad de flujo: 60 ml/minute). El enantiómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 43, y el enantiómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 44. En HPLC analítica de fase reversa (Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, 5 µm; fase móvil: 80:20:0,1(v/v/v) hexano / propan-2-ol / ácido fórmico; velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto], el Ejemplo 43 exhibió un tiempo de retención de 5,67 minutos. El Ejemplo 44 tuvo un tiempo de retención de 6,89 minutos en las mismas condiciones.

10. El producto se separó en sus enantiómeros componentes mediante HPLC de fase inversa (columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 50 x 250 mm, 10 µm; fase móvil: 80:20:0,1(v/v/v) hexano / propan-2-ol / ácido fórmico; velocidad de flujo: 60 ml/minute). El enantiómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 45,

y el enantiómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 46. En HPLC analítica de fase reversa (Columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, 5 µm; fase móvil: 80:20:0,1(v/v/v) hexano / propan-2-ol / ácido fórmico; velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto), el Ejemplo 45 exhibió un tiempo de retención de 5,42 minutos. El Ejemplo 46 tuvo un tiempo de retención de 6,57 minutos en las mismas condiciones.

11. En este caso, se usó 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato (XPhos Pd G3) en lugar de bis[di-terbutil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dicloropaldio(II) [Pd(anfos)₂Cl₂].

12. El 1-bromo-2,4,5-trifluoro-3-(metoximetil)benceno requerido puede prepararse por metilación de (3-bromo-2,5,6-trifluorofenil)metanol; ver H. T. Do, J. *Med. Chem.* **2019**, 62, 2690–2707, Supporting Information.

13. Se preparó 2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano mediante el método descrito en Preparación P15, pero comenzando con 1-(4-bromo-2-hidroxifenil)etano-1-ona.

14. El Ejemplo 56 se separó en sus enantiómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 30 x 250 mm, 10 µm; fase móvil: 65:35 dióxido de carbono/(metanol que contenía 0,1 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 70 ml/minuto]. El enantiómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 57, y el enantiómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 58. En cromatografía de fluido supercrítico analítica (columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 150 mm, 3 µm; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: metanol que contiene 0,05 % de dietilamina; gradiente: 5 % a 40 % de B durante 5,5 minutos, luego 40 % de B durante 3 minutos; velocidad de flujo: 2,5 ml/minuto; contrapresión: 100 bar], el Ejemplo 57 exhibió un tiempo de retención de 5,69 minutos. El Ejemplo 58 tuvo un tiempo de retención de 6,12 minutos en las mismas condiciones.

15. La reacción de 2,3,5-trifluoro-4-yodopiridina con metóxido de sodio en metanol proporcionó la 3,5-difluoro-4-yodo-2-metoxipiridina requerida.

16. Se convirtió 7-bromo-8-fluoro-2,3-dihidro-4H-1-benzopiran-4-ona en 8-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano mediante el uso del método descrito en la Preparación P14 para la conversión de **C22** a **C23**.

17. La conversión de 5-bromo-4-fluoro-2-hidroxibenzaldehído a 6-bromo-7-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano requerido se llevó a cabo mediante el método descrito en la Preparación P11. La reacción con 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-

2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, como se describe para la síntesis de **C56** en el Ejemplo 10, luego proporcionó 7-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano.

18. El Ejemplo 67 se separó en sus enantiómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralpak IG, 30 x 250 mm, 10 µm; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono / (propan-2-ol que contenía 0,1 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 70 ml/minuto]. El enantiómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 68, y el enantiómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 69. En cromatografía de fluido supercrítico analítica [columna: Chiral Technologies Chiralpak IG-3, 4,6 x 100 mm, 3 µm; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: propan-2-ol que contiene 0,05 % de dietilamina; gradiente: 5 % a 40 % de B durante 4,0 minutos, luego 40 % de B durante 2,5 minutos; velocidad de flujo: 2,8 ml/minuto; contrapresión: 1500 psi], el Ejemplo 68 exhibió un tiempo de retención de 4,63 minutos. El Ejemplo 69 tuvo un tiempo de retención de 4,83 minutos en las mismas condiciones.

19. La conversión de 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído a 6-bromo-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano se llevó a cabo mediante el uso del método descrito en la Preparación P11.

20. El Ejemplo 71 se separó en sus enantiómeros componentes mediante HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex Gemini NX-C18, 30 x 75 mm, 3 µm; fase móvil A: agua que contenía 0,225 % de ácido fórmico; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 40 % a 80 % de B; velocidad de flujo: 25 ml/minuto). El enantiómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 72, y el enantiómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 73. En fluido supercrítico analítico (columna: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: metanol que contiene 0,05 % de dietilamina; gradiente: 5 % a 40 % de B durante 5,5 minutos; velocidad de flujo: 2,5 ml/minuto; contrapresión: 100 bar), el Ejemplo 72 exhibió un tiempo de retención de 3,62 minutos. El Ejemplo 73 tuvo un tiempo de retención de 3,99 minutos en las mismas condiciones.

21. El tratamiento de 3,5-difluoro-2-metoxibenzonitrilo con diisopropilamida de litio a -78 °C, seguido de la reacción con yodo, proporcionó el 3,5-difluoro-4-yodo-2-metoxibenzonitrilo requerido.

22. La conversión de 3-bromo-2-fluoro-6-hidroxibenzaldehído a 6-bromo-5-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano se llevó a cabo mediante el uso del método descrito en la Preparación P11. La reacción con 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-

2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, como se describe para la síntesis de **C56** en el Ejemplo 10, luego proporcionó 5-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano.

23. El Ejemplo 76 se separó en sus enantiómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralpak IG, 30 x 250 mm, 10 µm; fase móvil: 3:2 dióxido de carbono/(propan-2-ol que contenía 0,1 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 70 ml/minuto]. El enantiómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 77, y el enantiómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 78. En cromatografía de fluido supercrítico analítica [columna: Chiral Technologies Chiralpak IG-3, 4,6 x 100 mm, 3 µm; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: propan-2-ol que contiene 0,05 % de dietilamina; gradiente: 5 % a 40 % de B durante 4,0 minutos, luego 40 % de B durante 2,5 minutos; velocidad de flujo: 2,8 ml/minuto; contrapresión: 1500 psi], el Ejemplo 77 exhibió un tiempo de retención de 5,07 minutos. El Ejemplo 78 tuvo un tiempo de retención de 5,68 minutos en las mismas condiciones.

24. El análisis de ¹H NMR indicó que este material comprendía una mezcla de rotámeros.

25. El Ejemplo 81 se separó en sus enantiómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 30 x 250 mm, 10 µm; fase móvil: 55:45 dióxido de carbono/(propan-2-ol que contenía 0,1 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 80 ml/minuto]. El enantiómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 82, y el enantiómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 83. En cromatografía de fluido supercrítico analítica (columna: Chiral Technologies Chiralpak AD-3, 4,6 x 50 mm, 3 µm; fase móvil A: dióxido de carbono; fase móvil B: propan-2-ol que contiene 0,05 % de dietilamina; gradiente: 5 % a 40 % de B durante 2,0 minutos, luego 40 % de B durante 1,2 minutos; velocidad de flujo: 4 ml/minuto; contrapresión: 1500 psi), el Ejemplo 82 exhibió un tiempo de retención de 2,00 minutos. El Ejemplo 83 tuvo un tiempo de retención de 2,63 minutos en las mismas condiciones.

26. La conversión de 4-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído a 7-bromo-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano se llevó a cabo mediante el uso del método descrito en la Preparación P11. La reacción con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, como se describe para la síntesis de **C56** en el Ejemplo 10, luego proporcionó 8-fluoro-2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano.

27. El producto se separó en sus enantiómeros componentes mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralpak AD, 30 x 250 mm, 10 μ m; fase móvil: 65:35 dióxido de carbono/(etanol que contenía 0,1 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 70 ml/minuto]. El enantiómero que se eluyó en primer lugar se designó como Ejemplo 84, y el enantiómero que se eluyó en segundo lugar como Ejemplo 85. En cromatografía de fluido supercrítico analítica [columna: Chiral Technologies Chiralpak IG-3, 4,6 x 100 mm, 3 μ m; fase móvil A: 3:2 dióxido de carbono/(etanol que contiene 0,05 % de dietilamina; velocidad de flujo: 3,2 ml/minuto; contrapresión: 1500 psi], el Ejemplo 84 exhibió un tiempo de retención de 1,44 minutos. El Ejemplo 85 tuvo un tiempo de retención de 1,68 minutos en las mismas condiciones.

28. La reacción de 3-bromo-2,6-difluorobenzaldehído con bromuro de metilmagnesio, seguida de la reducción del alcohol resultante con eterato dietílico de trifluoruro de boro, proporcionó 1-bromo-3-etil-2,4-difluorobenceno. Este material se convirtió en el 2-(3-etil-2,4-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano requerido mediante el uso del método descrito para la preparación de **C56** en el Ejemplo 10.

29. El catalizador de paladio en este caso fue [1,1'-bis(di-ter-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) [Pd(dtbpf)Cl₂], en lugar de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) [Pd(dppf)Cl₂].

30. Se convirtió 6-bromo-7-metil-2,3-dihidro-4H-1-benzopiran-4-ona a 6-bromo-7-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano necesario mediante reacción con trietilsilano y ácido trifluoroacético.

31. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 μ m; fase móvil A: agua que contiene 0,05 % de hidróxido de amonio; fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 15 % de B durante 0,50 minutos, luego de 15 % a 100 % de B durante 2,9 minutos, luego 100 % de B durante 0,5 minutos; velocidad de flujo: 0,8 ml/minuto.

32. Se convirtió 7-Bromo-6-metil-2,3-dihidro-4H-1-benzopiran-4-ona a 7-bromo-6-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano necesario mediante reacción con trietilsilano y ácido trifluoroacético.

33. Se usó 2-bromo-1,5-difluoro-3-metoxibenceno en el acoplamiento de paladio; después de la hidrólisis del éster, el éter metílico se escindió por tratamiento con tribromuro de boro para obtener el Ejemplo 102.

34. El espectro de ¹H NMR se registró mediante el uso de la forma neutra del

producto, después de la purificación cromatográfica en gel de sílice (gradiente: 0 % a 20 % de metanol en diclorometano) y posterior trituración con heptano. La muestra del Ejemplo 111 en la que se analizó la actividad biológica se obtuvo de una purificación por HPLC de fase inversa de esta muestra que empleó una solución acuosa de hidróxido de amonio como aditivo, y se supuso que era la sal de amonio.

35. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 μ m; fase móvil A: agua que contiene 0,05 % de ácido trifluoroacético (v/v); fase móvil B: acetonitrilo que contiene 0,05 % de ácido trifluoroacético (v/v); gradiente: de 5,0 % a 95 % de B, lineal durante 4,0 minutos, luego 95 % de B durante 1,0 minuto; velocidad de flujo: 2 ml/minuto.

36. La reacción de 5-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol con cloruro de trifluorometanosulfonilo y trietilamina proporcionó trifluorometanosulfonato de 5-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo.

37. El intermediario de bromofenilo incorporado en el Ejemplo 116 resultó de un producto secundario en una síntesis a pequeña escala del Ejemplo 9; la separación en la etapa final proporcionó el Ejemplo 116 así como el Ejemplo 9. La separación de los regioisómeros componentes se llevó a cabo mediante cromatografía de fluido supercrítico [columna: Chiral Technologies Chiralpak IG, 50 x 250 mm, 10 μ m; fase móvil: 4:1 dióxido de carbono/(etanol que contenía 0,1 % de hidróxido de amonio; velocidad de flujo: 60 ml/minuto]. El isómero que se eluyó en primer lugar se identificó como el Ejemplo 9, y el isómero que se eluyó en segundo lugar se designó como Ejemplo 116.

38. La reacción de 1-bromo-3-etoxi-2,4-difluorobenceno con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, como se describe para la síntesis de **C56** en el Ejemplo 10, proporcionó el 2-(3-etoxi-2,4-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano requerido.

39. La reacción de 1-bromo-2,4-difluoro-5-metilbenceno con 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano, [1,1'-bis(di-ter-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) [Pd(dtbpf)Cl₂] y carbonato de cesio proporcionaron 1,5-difluoro-2,4-dimetilbenceno; el sometimiento de este material a diisopropilamida de litio a -55 °C, seguido de la adición de yodo, proporcionó 2,4-difluoro-3-yodo-1,5-dimetilbenceno.

40. La bromación de 2-cloro-3,6-difluorobenzaldehído con *N*-bromosuccinimida en ácido sulfúrico produjo 3-bromo-6-cloro-2,5-difluorobenzaldehído, que se redujo con borohidruro de sodio para proporcionar (3-bromo-6-cloro-2,5-difluorofenil)metanol. La conversión de este material a 2-(4-cloro-2,5-difluoro-3-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolano requerido se llevó a cabo usando el método descrito en la Preparación P18.

41. La reacción de 1-bromo-2,4-difluoro-5-metilbenceno con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2 -dioxaborolano, como se describe para la síntesis de **C56** en el Ejemplo 10, proporcionó el 2-(2,4-difluoro-5-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano requerido.

42. El tratamiento de 1,5-difluoro-2,4-dimetoxibenceno con diisopropilamida de litio a -75 °C, seguido de la reacción con yodo, proporcionó el 2,4-difluoro-3-yodo-1,5-dimetoxibenceno requerido.

43. La reacción de 1-bromo-2-cloro-3,5-difluorobenceno con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2 -dioxaborolano, como se describe para la síntesis de **C56** en el Ejemplo 10, proporcionó el 2-(2-cloro-3,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano requerido.

44. El tratamiento de 3-bromo-2,4-difluoroanilina con ácido ciclopropilborónico, [1,1'-bis(di-ter-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) [Pd(dtbpf)Cl₂] y carbonato de cesio proporcionó 3-ciclopropilo-2,4-difluoroanilina. La conversión de este material a 1-bromo-3-ciclopropil-2,4-difluorobenceno requerido se llevó a cabo utilizando nitrito de ter-butilo y bromuro de cobre (II).

45. Se trató 4-cloro-2-fluoro-1-metoxibenceno con *n*-butilitio a -65 °C, seguido de yodo, para producir 1-cloro-3-fluoro-2-yodo-4-metoxibenceno.

46. El tratamiento de 1,3-dibromo-5-fluoro-2-metilbenceno con cianuro de cobre(I) y yoduro de cobre(I) a 140 °C proporcionó 3-bromo-5-fluoro-2-metilbenzonitrilo.

47. En este caso, el acoplamiento se realizó utilizando [1,2-bis(difenilfosfino)etano]dicloroniquel(II) y fosfato potásico en tolueno.

Las personas del oficio de nivel medio pueden variar los siguientes protocolos.

Generación de la proteína

La proteína BCKDK se generó mediante el uso de un vector pET que contenía desde el terminal N hasta el terminal C: 6xHis, MBP, un sitio de proteasa TEV (ENLYFQG), un péptido aceptor de biotina (GLNDIFEAKIEWHE) y BCKDK humano (residuos 31-412 del preprocesamiento de proteínas, NP 005872.2). La proteína se coexpresó con GroEL-GroES en *E. coli* BL21(DE3) en medio LB, y la producción de proteína se indujo con IPTG 0,5 mM y L-arabinosa 0,5 mg/ml a una OD₆₀₀ de 1 y se cultivó durante 16 h a 26 °C. Las bacterias se lisaron mediante el uso de un

Microfluidizer en fosfato de potasio 100 mm pH 7,5, NaCl 500 mm, EDTA 0,1 mm, Tween-20 al 1 %, Triton X-100 al 0,25 %, glicerol al 10 %, DTT 1 mm e inhibidores de proteasa. La proteína etiquetada con MBP se purificó mediante cromatografía de afinidad utilizando resina de amilosa, y la MBP se eliminó de BCKDK mediante incubación con proteasa TEV seguida de cromatografía de filtración en gel en HEPES 50 mm pH 7,5, NaCl 500 mm, L-arginina 300 mm, MgCl₂ 2 mm, 1 DTT mm y glicerol al 10 %.

Se expresó un vector pET que contenía *E. coli* LplA en BL21(DE3) *E. coli* en medio LB, y se indujo la producción de proteína con IPTG 0,75 mm a una OD₆₀₀ de 1 y se cultivó durante 16 ha 30 °C. Las bacterias se lisaron mediante el uso de un Microfluidizer en amortiguador de fosfato de sodio 50 mm, pH 7,5, NaCl 350 mm, MgCl₂ 1,5 mm y DTT 1 mm. La proteína LplA se precipitó del lisado clarificado con sulfato de amonio 1 M y se purificó adicionalmente mediante cromatografía de filtración en gel en fosfato de sodio 50 mm pH 7,5, NaCl 350 mm, MgCl₂ 1,5 mm, DTT 1 mm y glicerol al 10 %.

El sustrato de fusión BCKDHE1α-E2 humano se clonó en un vector pET y contenía desde el terminal N hasta el terminal C: el dominio de unión a lipoilo de E2 (residuos 62-160 preprocesados, NP 001909.4), un sitio de proteasa TEV (LENLYFQG), residuos 331-345 (preprocesados, NP 000700.1) de E1α y 6xHis (Tso, S. C. *et al.*, J Biol Chem 2014, 289 (30), 20583-20593). El sustrato de fusión se expresó en *E. coli* BL21(DE3) en medio LB, y la producción de proteína se indujo con IPTG 0,75 mm a una OD₆₀₀ de 1 y se cultivó durante 16 ha 30 °C. Las bacterias se lisaron mediante el uso de un Microfluidizer en fosfato de sodio 50 mm pH 7,5, NaCl 350 mm, imidazol 10 mm, glicerol al 10 %, DTT 1 mm e inhibidores de proteasa. El sustrato de fusión se purificó mediante cromatografía de afinidad Ni-NTA seguida de cromatografía de filtración en gel en fosfato de sodio 50 mm pH 7,5, NaCl 350 mm, MgCl₂ 1,5 mm, DTT 1 mm y glicerol al 10 %. Para la lipoilación, el sustrato de fusión se incubó con LplA en una proporción de 10:1 (sustrato:LplA) en fosfato de sodio 20 mm pH 7,4, MgCl₂ 6 mm, ATP 4 mm, DTT 2 mm, DL-6,8-ácido tióctico 3 mm a 37 °C. La reacción se monitorizó mediante el uso de un Agilent 6530 Q-TOF acoplado a un Agilent 1290 UPLC. El sustrato de fusión lipoilado final se purificó mediante cromatografía de filtración en gel en HEPES 50 mm pH 7,5, NaCl 350 mm, MgCl₂ 1,5 mm, DTT 1 mm, glicerol al 10 %.

FRET in vitro

La actividad de BCKDK se controló mediante la fosforilación de una proteína de

sustrato BCKDHE1 α -E2 de fusión etiquetada con HIS como se describió anteriormente y se detectó mediante el uso de un sistema de ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Los compuestos se colocaron en una placa de 384 pocillos y se agregó proteína BCKDK humana purificada al compuesto en placa. Después de la incubación, se agregó la secuencia de fosforilación de LBD-enlazador-E1 en presencia de ATP 15 μ M. La reacción se terminó con EDTA. El sustrato fosforilado se reconoció mediante la adición de anticuerpos de conejo anti-E1 fosfo Ser293 (Bethyl Laboratories - A304-672A), y la señal TR-FRET se desarrolló mediante la adición de moléculas donantes anti-HIS (Europium; Perkin Elmer - AD0205 , AD0110 , AD0111) y moléculas aceptoras anti-conejo (Ulight; Perkin Elmer - TRF502D , TRF502M , TRF502R). El reconocimiento de E1 fosforilado acercó las moléculas donadoras y aceptoras, y la excitación a 320 nm provocó la transferencia de energía del tinte donante de Europium al aceptor Ulight, que a su vez generó luz a 665 nm. La intensidad de la señal fue proporcional al nivel de fosforilación del sustrato mediada por BCKDK. Las reacciones se normalizaron a cero por ciento de efecto con DMSO y cien por ciento de efecto con 600 μ M de Radicol, un conocido inhibidor de BCKDK. Las curvas IC₅₀ se generaron mediante el uso del software ABASE (IDBS, Boston MA).

En la Tabla 2 se presentan los datos del ensayo (IC₅₀) para los Ejemplos a continuación de acuerdo con el ensayo descrito anteriormente (a dos (2) cifras significativas como la media geométrica, en función del número de réplicas analizadas (Número)).

Tabla 2: Datos del ensayo FRET *in vitro*

Número de ejemplo	IC ₅₀ de FRET <i>in vitro</i> [μ M]	Número de réplicas	Nombre IUPAC
1	0,11	3	Ácido 3-(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
2	0,010	6	Ácido 6-fluoro-3-(2,4,6-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
3	0,12	4	Ácido 3-(5,7-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
4	1,7	3	Ácido 6,7-difluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxílico
5	3,2	4	4,6-difluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
6	4,1	3	Ácido 6-cloro-5-fluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxílico
7	0,024	3	Ácido 3-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
8	0,41	3	Ácido 3-(3,5-difluoro-2-metilpiridin-4-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico

Número de ejemplo	IC ₅₀ de FRET <i>in vitro</i> [μM]	Número de réplicas	Nombre IUPAC
9	0,015	12	Ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
10	0,022	6	Ácido 6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
11	2,1	3	Ácido 5,6-difluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxílico
12	0,012 ¹	4	6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
13	0,011	3	Ácido 6-cloro-3-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
14	0,0042	4	Ácido 3-(6-cloro-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
15	2,0	4	Ácido 3-(6-cloro-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ATROP-1
16	0,0040	7	Ácido 3-(6-cloro-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ATROP-2
17	0,033	3	Ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzofuran-2-carboxílico
18	0,028	3	Ácido 6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzofuran-2-carboxílico
19	0,19	3	Ácido 6-fluoro-3-(2,3,4-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
20	0,64	3	Ácido 6-cloro-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
21	1,2	2	Ácido 3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
22	1,9	7	Ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-hidroxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
23	0,034	4	Ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
24	0,0074	3	Ácido 3-(3-cloro-2,4,5-trifluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
25	2,5	4	Ácido 6-fluoro-3-(3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
26	1,2	3	Ácido 3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
27	0,80	3	Ácido 6-fluoro-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
28	1,1	3	Ácido 3-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
29	2,9	3	Ácido 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
30	0,65	3	Ácido 6-cloro-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
31	1,6	3	Ácido 6-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
32	0,65	3	Ácido 6-fluoro-3-(5-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
33	0,17	3	Ácido 6-cloro-3-(2,3,4-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
34	3,1	3	Ácido 3-(4-etoxi-2,3-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
35	2,8	3	Ácido 3-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico

Número de ejemplo	IC ₅₀ de FRET <i>in vitro</i> [μM]	Número de réplicas	Nombre IUPAC
36	0,29	3	Ácido 3-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
37	1,2	3	Ácido 6-fluoro-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
38	0,059	3	Ácido 3-(4-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
39	6,4	3	Ácido 3-(2,3-difluoro-4-propoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
40	4,0	3	Ácido 6-fluoro-3-(3-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
41	2,2	3	Ácido 6-cloro-3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-1
42	1,2	3	Ácido 6-cloro-3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-2
43	7,2	3	Ácido 6-fluoro-3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-1
44	10	3	Ácido 6-fluoro-3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-2
45	5,2	3	Ácido 3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-1
46	2,3	3	Ácido 3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-2
47	0,90	3	Ácido 6-fluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxílico
48	0,34	3	Ácido 3-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
49	1,4	3	Ácido 3-(4-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
50	0,49	3	Ácido 3-(3-etoxi-2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
51	0,47	3	Ácido 3-(4-cloro-3-etoxi-2-fluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
52	0,011	3	Ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
53	0,33	3	Ácido 6-fluoro-3-[2,4,5-trifluoro-3-(metoximetil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxílico
54	5,4	3	Ácido 6-fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
55	0,078	3	Ácido 3-(2,6-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
56	2,3	3	Ácido 6-fluoro-3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
57	1,9	3	Ácido 6-fluoro-3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-1
58	3,5	3	Ácido 6-fluoro-3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-2
59	0,26	3	Ácido 3-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
60	0,046	3	Ácido 6-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
61	0,17	3	Ácido 3-(3,5-difluoro-2-metoxipiridin-4-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
62	0,020	3	Ácido 3-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico

Número de ejemplo	IC ₅₀ de FRET <i>in vitro</i> [μM]	Número de réplicas	Nombre IUPAC
63	0,0076	3	Ácido 6-cloro-3-(2,4,6-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
64	0,62	3	Ácido 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
65	0,31	3	Ácido 3-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
66	0,35	3	Ácido 6-fluoro-3-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
67	0,54	3	Ácido 6-fluoro-3-(7-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
68	0,82	3	Ácido 6-fluoro-3-(7-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-1
69	0,43	3	Ácido 6-fluoro-3-(7-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-2
70	1,2	3	Ácido 6-fluoro-3-(3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
71	0,76	3	Ácido 6-fluoro-3-(8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
72	0,83	3	Ácido 6-fluoro-3-(8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-1
73	1,3	3	Ácido 6-fluoro-3-(8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-2
74	1,3	3	Ácido 6-cloro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxílico
75	0,056	3	Ácido 3-(4-ciano-2,6-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
76	0,43	3	Ácido 6-fluoro-3-(5-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
77	0,66	3	Ácido 6-fluoro-3-(5-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-1
78	0,32	3	Ácido 6-fluoro-3-(5-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-2
79	0,026	3	Ácido 3-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
80	0,17	3	Ácido 6-cloro-3-(5,7-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
81	1,4	3	6-fluoro-3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
82	0,77	4	Ácido 6-fluoro-3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-1
83	1,3	4	Ácido 6-fluoro-3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-2
84	1,2	3	Ácido 6-fluoro-3-(8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-1
85	1,7	3	Ácido 6-fluoro-3-(8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-2

Número de ejemplo	IC ₅₀ de FRET <i>in vitro</i> [μM]	Número de réplicas	Nombre IUPAC
86	0,020	3	Ácido 3-(3-etil-2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
87	2,1	2	Ácido 6-fluoro-3-(7-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
88	0,041	4	Ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
89	12	3	Ácido 3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
90	0,17	2	Ácido 3-(2,4-difluoro-5-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
91	0,43	2	Ácido 6-fluoro-3-(6-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
92	1,8	3	Ácido 3-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
93	0,93	4	Ácido 3-(3-etoxi-2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
94	3,9	2	Ácido 6-fluoro-3-[2,4,6-trifluoro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxílico
95	0,093	4	Ácido 3-(2,4-difluoro-5-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
96	7,6	3	Ácido 3-(2,6-difluoro-3-propoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
97	0,037	4	Ácido 3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
98	1,3	2	Ácido 3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
99	0,54	2	Ácido 6-fluoro-3-(7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
100	2,5	2	Ácido 3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
101	0,43	3	Ácido 6-fluoro-3-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
102	1,4	3	Ácido 3-(2,4-difluoro-6-hidroxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
103	3,1	3	Ácido 6-fluoro-3-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
104	3,3	3	Ácido 6-fluoro-3-(8-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
105	1,2	2	Ácido 3-(2,6-difluoro-4-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
106	0,059	3	Ácido 3-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
107	1,1	2	3-(3,5-difluoropiridin-4-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
108	0,018	3	Ácido 3-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
109	0,024	3	Ácido 6-fluoro-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
110	0,37	3	Ácido 3-(2-etil-3,5-difluoropiridin-4-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
111	0,27	3	3-(2-cloro-3,5-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
112	0,42	3	Ácido 3-(2-etil-3-fluoropiridin-4-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico

Número de ejemplo	IC ₅₀ de FRET <i>in vitro</i> [μM]	Número de réplicas	Nombre IUPAC
113	0,082	3	Ácido 3-(2,5-dicloro-3-fluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
114	0,14	3	Ácido 3-(4-cloro-2,3-difluoro-5-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
115	21	3	Ácido 6-fluoro-3-(5-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
116	0,36	3	6-fluoro-3-(2,3,5-trifluoro-4-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
117	0,024	3	Ácido 3-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
118	0,32	3	Ácido 6-fluoro-3-(7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
119	43	3	Ácido 3-(2-cloro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
120	0,25	3	Ácido 3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
121	0,49	3	Ácido 3-(2-cloro-4-fluoro-3-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
122	0,91	3	Ácido 3-(3-ciano-4-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
123	24	3	Ácido 3-(2-ciano-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
124	6,5	3	Ácido 3-(3-ciano-2-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
125	0,25	3	Ácido 3-(5-ciano-2-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
126	15	2	Ácido 6-fluoro-3-(3-metoxi-2-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
127	0,11	2	Ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-4-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
128	0,15	3	Ácido 6-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
129	0,074	3	Ácido 6-cloro-3-(2,6-difluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
130	0,70	3	Ácido 6-cloro-3-(3-etoxi-2,4-difluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
131	0,050	3	6-cloro-3-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
132	0,015	3	6-cloro-3-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
133	0,047	3	Ácido 6-cloro-3-(2,4,5-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
134	0,013	4	Ácido 6-cloro-3-(3-etil-2,4,5-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
135	2,6	4	Ácido 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
136	0,017	3	6-cloro-3-(4-cloro-2,5-difluoro-3-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
137	0,033	3	Ácido 6-cloro-3-(2,4-difluoro-5-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
138	0,012	3	Ácido 6-cloro-3-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
139	0,0067	3	3-(3-etil-2,4,5-trifluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio

Número de ejemplo	IC ₅₀ de FRET <i>in vitro</i> [μM]	Número de réplicas	Nombre IUPAC
140	0,033	3	Ácido 6-fluoro-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
141	0,015	3	Ácido 6-cloro-3-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
142	0,12	3	Ácido 6-cloro-3-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
143	0,016	3	Ácido 6-cloro-3-(3-etil-2,4-difluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
144	19	3	Ácido 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
145	0,15	3	Ácido 6-cloro-3-(2-cloro-3,5-difluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
146	0,018	3	Ácido 6-cloro-3-(4-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
147	0,017	3	Ácido 3-(3-ciclopropil-2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
148	0,036	3	Ácido 3-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
149	0,016	3	6-cloro-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
150	0,047	3	Ácido 3-(6-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
151	0,15	3	Ácido 3-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
152	0,22	4	Ácido 3-(5-cloro-2,4-difluoro-3-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
153	1,1	4	3-(3-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
154	0,11	4	Ácido 3-(2-cloro-4,6-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
155	0,14	3	Ácido 3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
156	42	3	Ácido 3-(2-cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
157	0,021	3	Ácido 3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
158	2,3	7	Ácido 3-[3-(difluorometil)-2,4-difluorofenil]-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
159	>35	4	Ácido 3-(2-ciano-4-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico

1. Datos biológicos obtenidos sobre el ácido neutro, en lugar de la sal de amonio.

Ensayo de células Surefire Alpha BCKDHA fosfo

Antes de realizar el ensayo, los anticuerpos BCKDH (Betil A303-790A) se biotinilaron mediante el uso del kit de biotinilación de anticuerpos ChromaLink™ One-Shot (TriLink Technologies B-9007-009K) y anticuerpos BCKDHA fosfo (S293) (Betilo A303 -672A) se etiquetaron con CapSure™ mediante el uso del kit de conjugación Lightning-Link® CaptSure™ (TGR Biosciences 300007) Los miocitos esqueléticos humanos (Gibco A11440) se inmortalizaron previamente mediante la introducción de

hTERT en las células.

Se sembraron miocitos esqueléticos humanos (Gibco A11440) en una placa de 384 pocillos a una densidad de 15.000 células vivas/pocillo y se cultivaron en medios de crecimiento de músculo esquelético que contenían el suplemento de medios y extracto de embrión de pollo (Promocell C-23060 y C-23160, MP92850145). Después de la incubación durante la noche, se retiraron los medios y se agregaron inhibidores de BCKDK en los medios de ensayo (medios de crecimiento diluidos 10 veces en PBS). Después de 60 minutos, se retiró el medio, se lavaron las células con PBS y se lisaron en 10 µl de amortiguador (Cell Signaling N.º 9803) que contenía anticuerpos BCKDH totales biotinilados 2 nm y cóctel inhibidor de proteasa/fosfatasa 1X (Cell Signaling 5872). Las muestras se incubaron durante 60 minutos y se agregaron a los lisados 5 µl de anticuerpo fosfo BCKDHA etiquetado con CaptSure diluido (1:400) y microesferas aceptoras anti-CaptSure (40 µg/µl) en amortiguador de inmunoensayo 1X (Perkin Elmer AL000F). Después de una incubación de 60 minutos, se agregaron 5 µl de microesferas de donante de estreptavidina (40 µg/µl) en amortiguador de inmunoensayo 1X mientras se protegía de la luz. Se emitió fluorescencia cuando los anticuerpos fosfo y BCKDH total estaban cerca, lo que significaba fosforilación de S293 BCKDH. La fluorescencia se controló en el lector de placas Envision. El efecto del cero por ciento se determinó a partir del tratamiento con DMSO y el efecto máximo se evaluó en relación con el inhibidor BT2 de BCKDK. (Tso, S. C.; Gui, W. J.; Wu, C. Y.; et al. Benzothiophene carboxylate derivatives as novel allosteric inhibitors of branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase kinase. J Biol Chem 2014, 289, 20583-20593.). Las curvas IC₅₀ se generaron mediante el uso del software ActivityBase (IDBS, Boston MA).

En la Tabla 3 se presentan los datos del ensayo (IC₅₀) para los Ejemplos a continuación de acuerdo con el ensayo descrito anteriormente (a dos (2) cifras significativas como la media geométrica, en función del número de réplicas analizadas (Número)).

Tabla 3: Datos del ensayo SureFire Alpha

Número de ejemplo	Ensayo SureFire Alpha (µM)	Número de réplicas	Nombre IUPAC
1	0,43	3	Ácido 3-(5,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
2	0,067	4	Ácido 6-fluoro-3-(2,4,6-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
3	1,0	3	Ácido 3-(5,7-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
4	>60	1	Ácido 6,7-difluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxílico

Número de ejemplo	Ensayo SureFire Alpha (μM)	Número de réplicas	Nombre IUPAC
5	>60	1	4,6-difluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
6	N.D. ¹		Ácido 6-cloro-5-fluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxílico
7	0,094	5	Ácido 3-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
8	0,72	1	Ácido 3-(3,5-difluoro-2-metilpiridin-4-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
9	0,046	10	Ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
10	0,066	5	Ácido 6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
11	N.D.		Ácido 5,6-difluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxílico
12	0,11 ²	3	6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
13	0,048	5	Ácido 6-cloro-3-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
14	0,023	3	Ácido 3-(6-cloro-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
15	>60	3	Ácido 3-(6-cloro-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ATROP-1
16	0,015	9	Ácido 3-(6-cloro-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ATROP-2
17	0,88	3	Ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzofuran-2-carboxílico
18	0,57	3	Ácido 6-cloro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzofuran-2-carboxílico
19	4,4	4	Ácido 6-fluoro-3-(2,3,4-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
20	2,4	2	Ácido 6-cloro-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
21	N.D.		Ácido 3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
22	23	3	Ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-hidroxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
23	0,95	2	Ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
24	0,40	2	Ácido 3-(3-cloro-2,4,5-trifluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
25	5,6	5	Ácido 6-fluoro-3-(3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
26	5,5	3	Ácido 3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
27	3,1	3	Ácido 6-fluoro-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
28	4,9	3	Ácido 3-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
29	N.D.		Ácido 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
30	2,6	2	Ácido 6-cloro-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
31	N.D.		Ácido 6-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico

Número de ejemplo	Ensayo SureFire Alpha (μM)	Número de réplicas	Nombre IUPAC
32	1,9	2	Ácido 6-fluoro-3-(5-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
33	1,1	2	Ácido 6-cloro-3-(2,3,4-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
34	>60	1	Ácido 3-(4-etoxi-2,3-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
35	>60	1	Ácido 3-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
36	3,0	1	Ácido 3-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
37	25	1	Ácido 6-fluoro-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
38	0,46	3	Ácido 3-(4-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
39	>60	1	Ácido 3-(2,3-difluoro-4-propoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
40	>54	2	Ácido 6-fluoro-3-(3-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
41	>40	2	Ácido 6-cloro-3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-1
42	>24	4	Ácido 6-cloro-3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-2
43	>60	2	Ácido 6-fluoro-3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-1
44	>56	2	Ácido 6-fluoro-3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-2
45	>60	2	Ácido 3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-1
46	>29	2	Ácido 3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-2
47	>60	4	Ácido 6-fluoro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxílico
48	12	1	Ácido 3-(2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
49	7,5	1	Ácido 3-(4-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
50	7,5	6	Ácido 3-(3-etoxi-2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
51	12	4	Ácido 3-(4-cloro-3-etoxi-2-fluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
52	0,064	3	Ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
53	4,2	2	Ácido 6-fluoro-3-[2,4,5-trifluoro-3-(metoximetil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxílico
54	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
55	1,1	4	Ácido 3-(2,6-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
56	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
57	>60	4	Ácido 6-fluoro-3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-1
58	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-(2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-2

Número de ejemplo	Ensayo SureFire Alpha (μM)	Número de réplicas	Nombre IUPAC
59	>60	1	Ácido 3-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
60	2,9	4	Ácido 6-fluoro-3-(2,4,6-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
61	2,1	4	Ácido 3-(3,5-difluoro-2-metoxipiridin-4-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
62	0,21	5	Ácido 3-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
63	0,071	3	Ácido 6-cloro-3-(2,4,6-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
64	11	2	Ácido 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
65	1,8	2	Ácido 3-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
66	3,8	1	Ácido 6-fluoro-3-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
67	5,1	1	Ácido 6-fluoro-3-(7-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
68	6,0	1	Ácido 6-fluoro-3-(7-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-1
69	3,6	1	Ácido 6-fluoro-3-(7-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-2
70	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-(3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
71	4,5	3	Ácido 6-fluoro-3-(8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
72	4,5	2	Ácido 6-fluoro-3-(8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-1
73	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-(8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-2
74	>60	4	Ácido 6-cloro-3-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxílico
75	>60	2	Ácido 3-(4-ciano-2,6-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
76	3,6	1	Ácido 6-fluoro-3-(5-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
77	8,6	2	Ácido 6-fluoro-3-(5-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-1
78	3,9	1	Ácido 6-fluoro-3-(5-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-2
79	0,23	4	Ácido 3-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
80	4,0	1	Ácido 6-cloro-3-(5,7-difluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
81	N.D.		6-fluoro-3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
82	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-1

Número de ejemplo	Ensayo SureFire Alpha (μM)	Número de réplicas	Nombre IUPAC
83	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-2
84	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-(8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-1
85	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-(8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico, ENANT-2
86	0,31	2	Ácido 3-(3-etil-2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
87	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-(7-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
88	0,24	6	Ácido 6-fluoro-3-(2,4,5-trifluoro-3-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
89	N.D.		Ácido 3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
90	N.D.		Ácido 3-(2,4-difluoro-5-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
91	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-(6-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
92	N.D.		Ácido 3-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
93	17	1	Ácido 3-(3-etoxi-2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
94	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-[2,4,6-trifluoro-3-(propan-2-iloxi)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxílico
95	1,0	2	Ácido 3-(2,4-difluoro-5-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
96	N.D.		Ácido 3-(2,6-difluoro-3-propoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
97	0,54	3	Ácido 3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
98	N.D.		Ácido 3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
99	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-(7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
100	N.D.		Ácido 3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
101	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
102	N.D.		Ácido 3-(2,4-difluoro-6-hidroxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
103	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
104	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-(8-fluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
105	N.D.		Ácido 3-(2,6-difluoro-4-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
106	0,48	2	Ácido 3-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
107	8,6	1	3-(3,5-difluoropiridin-4-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
108	0,62	3	Ácido 3-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico

Número de ejemplo	Ensayo SureFire Alpha (µM)	Número de réplicas	Nombre IUPAC
109	0,60	5	Ácido 6-fluoro-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
110	0,55	1	Ácido 3-(2-etil-3,5-difluoropiridin-4-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
111	>60	1	3-(2-cloro-3,5-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
112	2,3	1	Ácido 3-(2-etil-3-fluoropiridin-4-il)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
113	N.D.		Ácido 3-(2,5-dicloro-3-fluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
114	1,8	2	Ácido 3-(4-cloro-2,3-difluoro-5-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
115	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-(5-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
116	N.D.		6-fluoro-3-(2,3,5-trifluoro-4-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
117	0,12	3	Ácido 3-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
118	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-(7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
119	N.D.		Ácido 3-(2-cloro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
120	N.D.		Ácido 3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
121	N.D.		Ácido 3-(2-cloro-4-fluoro-3-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
122	N.D.		Ácido 3-(3-ciano-4-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
123	N.D.		Ácido 3-(2-ciano-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
124	N.D.		Ácido 3-(3-ciano-2-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
125	N.D.		Ácido 3-(5-ciano-2-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
126	N.D.		Ácido 6-fluoro-3-(3-metoxi-2-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
127	N.D.		Ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-4-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
128	N.D.		Ácido 6-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
129	1,8	1	Ácido 6-cloro-3-(2,6-difluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
130	N.D.		Ácido 6-cloro-3-(3-etoxi-2,4-difluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
131	N.D.		6-cloro-3-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
132	0,47	2	6-cloro-3-(5-cloro-2,4-difluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
133	0,73	2	Ácido 6-cloro-3-(2,4,5-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
134	0,080	4	Ácido 6-cloro-3-(3-etil-2,4,5-trifluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
135	N.D.		Ácido 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico

Número de ejemplo	Ensayo SureFire Alpha (μM)	Número de réplicas	Nombre IUPAC
136	0,12	3	6-cloro-3-(4-cloro-2,5-difluoro-3-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
137	0,54	2	Ácido 6-cloro-3-(2,4-difluoro-5-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
138	0,16	3	Ácido 6-cloro-3-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
139	0,060	7	3-(3-etil-2,4,5-trifluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofen-2-carboxilato de amonio
140	3,8	2	Ácido 6-fluoro-3-(2,3,5,6-tetrafluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
141	0,23	2	Ácido 6-cloro-3-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
142	N.D.		Ácido 6-cloro-3-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
143	0,20	2	Ácido 6-cloro-3-(3-etil-2,4-difluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
144	N.D.		Ácido 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
145	N.D.		Ácido 6-cloro-3-(2-cloro-3,5-difluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
146	0,11	3	Ácido 6-cloro-3-(4-cloro-2-fluoro-3-metilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
147	0,19	3	Ácido 3-(3-ciclopropil-2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
148	4,0	2	Ácido 3-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
149	0,95	2	6-cloro-3-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
150	1,1	1	Ácido 3-(6-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
151	N.D.		Ácido 3-(2,4-dicloro-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
152	N.D.		Ácido 3-(5-cloro-2,4-difluoro-3-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
153	N.D.		3-(3-ciano-5-fluoro-2-metilfenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de amonio
154	4,2	2	Ácido 3-(2-cloro-4,6-difluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
155	N.D.		Ácido 3-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
156	N.D.		Ácido 3-(2-cloro-6-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
157	0,23	4	Ácido 3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxílico
158	0,23	1	Ácido 3-[3-(difluorometil)-2,4-difluorofenil]-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico
159	N.D.		Ácido 3-(2-ciano-4-fluoro-3-metoxifenil)-6-fluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico

1. N.D. – no determinado.

2. Datos biológicos obtenidos sobre el ácido neutro, en lugar de la sal de amonio.

Modelo de enfermedad renal

Se compraron ratas ZSF1 (ZSF1-*Lepr^{fa}Lepr^{cp}*/Crl) de los laboratorios de Charles River y se envejecieron hasta 20 semanas, momento en el cual se administró una dieta Teklad 2920 que contenía 1,36 g BT2/kg *ad libidum*. Después de 4 semanas de tratamiento con BT2, se realizó una recolección de orina de 5 horas. Las ratas ZSF1 obesas produjeron $14,2 \pm 7,6$ ml de orina, mientras que las ratas tratadas con BT2 produjeron $4,4 \pm 2,7$ ml de orina. La proteína se midió a través del ensayo BCA (Thermo Fisher) en la orina y se normalizó a creatinina (Sieman). Las ratas ZSF1 obesas tenían $61,6 \pm 4,4$ mg de proteína/mg de creatinina, mientras que las ratas tratadas con BT2 tenían $55,4 \pm 7,2$ mg de proteína/mg de creatinina. Después de 4 semanas adicionales de tratamiento con BT2, los animales fueron sacrificados. El peso de los riñones fue de $2,5 \pm 0,3$ g en ratas ZSF1 obesas, pero fue de $2,09 \pm 0,1$ g después del tratamiento con BT2. Se prepararon secciones histológicas de riñón y se tiñeron con hematoxilina y eosina. Un patólogo veterinario calificó las secciones de nefropatía diabética en una escala de 0 a 4. Las ratas ZSF1 obesas tenían una puntuación de nefropatía diabética de $3,8 \pm 0,4$ mientras que las ratas tratadas con BT2 tenían una puntuación de nefropatía diabética de $2,9 \pm 0,8$. Los datos se informaron como media $\pm$ SD.

Modelo de insuficiencia cardíaca

Se compraron ratas ZSF1 (ZSF1-*Lepr^{fa}Lepr^{cp}*/Crl) de los laboratorios de Charles River y se envejecieron hasta 20 semanas, momento en el cual se administró una dieta Teklad 2920 que contenía el Ejemplo 9 (0,35 g/kg de comida y 1,35 g/kg de comida) *ad libidum*. Se realizó una ecocardiografía en todos los animales después de 7 semanas de tratamiento. Las ratas obesas ZSF1 con comida estándar demostraron una disminución del 1 % en la fracción de eyección (EF) % ($83,66 \pm 2,96$ en comparación con $82,70 \pm 2,57$) y una disminución del 2,5 % en el % de acortamiento fraccional (FS) ($74,11 \pm 4,62$ en comparación con $71,77 \pm 3,66$) en comparación con ratas magras ZSF1 con dieta de comida. Los animales alimentados con dosis altas de la dieta del Ejemplo 9 demostraron una mejora significativa de 4 % en el % de EF ($85,58 \pm 3,52$) y una mejora significativa de 6 % en el % de FS ($75,80 \pm 2,30$) en comparación con las ratas obesas ZSF1 alimentadas con pienso de control. La capacidad de ejercicio se evaluó en todos los animales después de 9 semanas de tratamiento. Las ratas obesas ZSF1 con una dieta de comida estándar demostraron una reducción significativa de 73 % en la distancia recorrida ($584,25 \pm 121,15$ fm en comparación con $158,48 \pm 32,89$ metros) y una reducción de 46 % en el tiempo hasta

la fatiga ($39,83 \pm 5,52$ en comparación con $21,55 \pm 2,56$ min) en comparación con ZSF1 ratas magras con dieta de comida. Las ratas obesas ZSF1 en la dieta de dosis alta del Ejemplo 9 mostraron un aumento significativo de 24 % en la distancia recorrida ($196,64 \pm 47,47$ m; $p = 0,008$) y un aumento de 14 % en el tiempo hasta la fatiga ($24,50 \pm 3,54$ min; $p = 0,011$) en comparación con las ratas obesas ZSF1 con dieta de comida, lo que demuestra una capacidad de ejercicio mejorada. Después de 11 semanas de tratamiento, se sacrificó a los animales y se pesaron los corazones completos y las aurículas izquierdas. Las ratas obesas ZSF1 alimentadas con comida de control mostraron un aumento del peso de la aurícula izquierda ($27,64 \pm 4,05$ mg en comparación con $34,23 \pm 4,74$ mg), en consonancia con el desarrollo de hipertrofia cardíaca. Los animales alimentados con dosis altas de la dieta del Ejemplo 9 demostraron una reducción de 14 % en el peso de la aurícula izquierda en comparación con las ratas obesas ZSF1 alimentadas con una dieta de control ($29,32$ mg $\pm 4,30$ mg; $p = 0,06$). Los datos se informaron como media $\pm$ SD.

Difracción de rayos X en polvo

El análisis de difracción de rayos X de polvo para el compuesto del Ejemplo 9 se realizó con un difractómetro Bruker AXS D8 Endeavour equipado con una fuente de radiación de Cu ($K\alpha$ promedio). La rendija de divergencia se fijó a una iluminación continua de 15 mm. La radiación difractada se detectó mediante un detector PSD-Lynx Eye y la apertura del detector PSD se fijó a 2,99 grados. El voltaje y el amperaje del tubo de rayos X se fijaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se recolectaron en el goniómetro Theta-Theta con una longitud de onda de Cu de 3,0 a 40,0 grados 2-zeta con un tamaño de etapa de 0,01 grados y un tiempo de etapa de 1,0 segundos. La rejilla antidifusora se fijó a una distancia fija de 3,0 mm. Las muestras se prepararon colocándolas en un portamuestras de bajo fondo de silicona y se rotaron durante la recolección.

Los datos se recolectaron con el software Bruker DIFFRAC Plus, y el análisis se realizó mediante el software EVA diffract plus. El archivo de datos de PXRD no se procesó antes de la búsqueda de picos. Mediante el algoritmo de búsqueda de picos en el software EVA, los picos seleccionados con un valor umbral de 10 se usaron para realizar asignaciones de picos preliminares. Para asegurar la validez, los ajustes se realizaron manualmente; el resultado de las asignaciones automatizadas se verificó visualmente y las posiciones de los picos se ajustaron al pico máximo. En general, se eligieron los picos con intensidad relativa de ≥ 3 %. No se seleccionaron los picos que

no se resolvieron o que coincidían con el ruido. Un error típico asociado con la posición de los picos de PXRD indicado en USP hasta $\pm 0,2^\circ$ 2-zeta (USP-941). Las Figuras 1, 2 y 3 muestran los patrones de difracción de rayos X de polvo característicos de la Forma anhidra cristalina 1, Ejemplo 9 y la Forma anhidra cristalina 2, Ejemplo 9, y la Forma amorfa 3 del Ejemplo 9, respectivamente. Los datos de PXRD de estas figuras se describen con mayor detalle a continuación.

Tabla 4a: Picos clave de PXRD para caracterizar el material cristalino del Ejemplo 9, Forma anhidra 1 y Ejemplo 9, Forma anhidra 2

Ejemplo 9, Forma 1	Ejemplo 9, Forma 2
Ángulo 2 Θ (°)	Ángulo 2 Θ (°)
7,6, 14,6, 17,2, 25,4, 27,9	10,2, 13,9, 15,0, 24,7, 28,2

Tabla 4b: Picos de PXRD para material cristalino del Ejemplo 9, Forma anhidra 1

Ángulo 2 Θ (°)	Intensidad relativa (%)	Ángulo 2 Θ (°)	Intensidad relativa (%)	Ángulo 2 Θ (°)	Intensidad relativa (%)	Ángulo 2 Θ (°)	Intensidad relativa (%)
7,6	16,6	21,7	56,9	28,5	6,8	38,7	3,2
11,1	19,1	22,4	3,2	29,2	15,9	39,8	3,7
11,5	48,7	23,4	19,3	29,4	12,9		
13,2	3,1	23,7	8,2	30,8	12,2		
14,6	39,0	23,9	12,4	31,3	3,1		
16,8	4,6	24,9	16,1	32,5	14,9		
17,2	98,0	25,1	91,0	33,6	42,8		
17,7	6,3	25,4	75,3	33,9	7,8		
18,2	8,9	26,7	54,0	35,2	28,1		
20,2	51,6	27,2	10,9	36,7	7,6		
20,3	40,5	27,9	100,0	37,7	5,0		

Tabla 4c: Picos de PXRD para material cristalino del Ejemplo 9, Forma anhidra 2

Ángulo 2 Θ (°)	Intensidad relativa (%)	Ángulo 2 Θ (°)	Intensidad relativa (%)	Ángulo 2 Θ (°)	Intensidad relativa (%)	Ángulo 2 Θ (°)	Intensidad relativa (%)
10,2	27,3	23,1	5,3	30,2	5,6	38,9	9,4
11,7	38,4	23,4	20,7	30,5	4,8	39,8	5,0
12,9	7,1	24,1	100,0	31,0	3,9		
13,9	14,4	24,7	97,4	31,2	5,3		
15,0	23,5	25,0	11,3	32,2	4,5		
15,1	5,6	25,7	7,5	33,2	3,5		
16,1	9,7	26,5	20,9	34,2	9,6		
17,4	67,8	26,8	6,0	35,7	4,4		
18,4	3,7	28,2	62,4	36,4	3,1		
19,3	3,7	28,6	7,6	37,0	6,7		
21,7	27,8	29,1	25,1	37,9	4,8		

A lo largo de la presente solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones. Las divulgaciones de estas publicaciones se incorporan en la presente por referencia en su totalidad para todos los fines.

Será evidente para las personas del oficio de nivel medio que se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance o espíritu de la invención. Otras formas de realización de la invención serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio a partir de la memoria descriptiva y la puesta en práctica de la invención divulgada en la presente. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren únicamente a modo de ejemplo, mientras que las siguientes reivindicaciones indican un alcance y espíritu verdaderos de la invención.