



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 747**

51 Int. Cl.:

C07D 333/72 (2006.01) **C07D 333/78** (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01) **A61K 31/38** (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06727679 .0**

96 Fecha de presentación : **20.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1863787**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.12.2007**

54

Título: **Derivados de benzo[c]tiofeno hidrogenados como inmunomoduladores.**

30

Prioridad: **23.03.2005 PCT/EP2005/003071**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.10.2011

73

Titular/es: **ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd.**
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH

72

Inventor/es: **Bolli, Martin;**
Lehmann, David;
Mathys, Boris;
Mueller, Claus;
Nayler, Oliver;
Velker, Jörg y
Weller, Thomas

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 365 747 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzo[c]tiofeno hidrogenados como inmunomoduladores

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a agonistas receptores S1P1/EDG1 de Fórmula (I) y a su uso como ingredientes activos en la preparación de composiciones farmacéuticas. La invención se refiere también a aspectos relacionados que incluyen procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la Fórmula (I). Otro aspecto de la invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (II) que sirven como intermedios para preparar compuestos de Fórmula (I).

Antecedentes de la Invención

10 El sistema inmunitario humano está diseñado para defender el cuerpo de microorganismos y sustancias extrañas que producen infecciones o enfermedades. Complejos mecanismos reguladores se encargan de asegurar que la respuesta inmunitaria sea dirigida contra la sustancia u organismo invasores y no contra el huésped. En algunos casos, estos mecanismos de control no están regulados y pueden desarrollarse respuesta auto-inmunitarias. Una consecuencia de la respuesta inflamatoria descontrolada es graves lesiones de los órganos, células, tejidos o articulaciones. Con los tratamientos corrientes, generalmente se suprime todo el sistema inmunitario y la capacidad del cuerpo para reaccionar a las infecciones queda también gravemente comprometida. Los fármacos típicos de esta clase incluyen azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina, o metotrexato. Los corticoesteroides que reducen la inflamación y suprimen la respuesta inmunitaria pueden causar efectos secundarios cuando se usan en un tratamiento a largo plazo. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) pueden reducir el dolor y la inflamación, pero sin embargo, exhiben considerables efectos secundarios. Los tratamientos alternativos incluyen agentes que activan o bloquean la señalización de citoquinas. Los compuestos oralmente activos con propiedades inmunomoduladoras, sin respuestas inmunitarias comprometidas y con efectos secundarios reducidos mejorarían significativamente los tratamientos comunes de enfermedad inflamatoria descontrolada.

25 En el campo de los trasplantes de órganos, la respuesta inmunitaria del huésped debe ser suprimida para prevenir el rechazo de órganos. Los receptores del trasplante de órganos pueden experimentar cierto rechazo incluso cuando están tomando fármacos inmunosupresores. El rechazo ocurre muy frecuentemente en las primeras semanas después del trasplante, pero pueden producirse episodios de rechazo en meses o incluso años después del trasplante. Comúnmente se usan combinaciones de hasta tres o cuatro medicaciones para proporcionar una protección máxima contra el rechazo y minimizar al mismo tiempo los efectos secundarios. Los fármacos convencionales comunes usados para el tratamiento del rechazo de órganos trasplantados interfieren con las vías intracelulares discretas en la activación de los leucocitos de la sangre de tipo T o tipo B. Ejemplos de dichos fármacos son ciclosporina, daclizumab, basiliximab, everolimus, o FK506, que interfieren con la liberación o señalización de citoquinas; azatioprina o leflunomida, que inhiben la síntesis de nucleótidos; o 15-desoxiespergualina, que es un inhibidor de la diferenciación de leucocitos.

35 Los efectos beneficiosos de terapias inmunosupresoras amplias están relacionados con sus efectos; sin embargo, la inmunosupresión generalizada que producen estos fármacos disminuye las defensas del sistema inmunitario contra la infección y tumores malignos. Sin embargo, a menudo se usan fármacos inmunosupresores convencionales en dosis elevadas y pueden causar o acelerar los daños en los órganos.

40 Fujii N. y col., Bull. Chem. Soc. Jpn. 71 (1998), 285-298, describe la ciclación intramolecular de dienos catalizada con metales de transición y describe, entre otras cosas, el compuesto 2-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-il)piridina. El documento US 6.156.787 describe compuestos de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno para potenciar la cognición, teniendo dichos compuestos un patrón de sustitución que es diferente del de los presentes compuestos de fórmula (I).

Descripción de la Invención

45 La presente invención proporciona nuevos compuestos de Fórmula (I) que son agonistas para el receptor S1P1/EDG1 acoplado a la proteína G y que tienen un efecto inmunosupresor poderoso y de larga duración, que se logra mediante la reducción de la cantidad de linfocitos T y B circulantes e infiltrantes sin afectar a su maduración, memoria o expansión. La reducción de los linfocitos T/B circulantes como resultado del agonismo S1P1/EDG1, posiblemente en combinación con la mejora observada en la función de capas celulares endoteliales asociadas con la activación de S1P1/EDG1, hace que dichos compuestos sean útiles para tratar enfermedades inflamatorias descontroladas y para mejorar la funcionalidad vascular.

55 Los compuestos de la presente invención pueden usarse solos o en combinación con fármacos convencionales que inhiben la activación de las células T, para proporcionar una nueva terapia inmunosupresora con una propensión reducida a las infecciones en comparación con la terapia inmunosupresora convencional. Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con dosis reducidas de terapias inmunosupresoras tradicionales, para proporcionar por una parte una actividad inmunosupresora eficaz, mientras que por otra parte reducen las lesiones finales de los órganos que están asociadas con dosis elevadas de fármacos inmunosupresores

convencionales. La observación de la función mejorada de la capa celular endotelial asociada con la activación de S1P1/EDG1 proporciona beneficios adicionales de compuestos para mejorar la función vascular.

5 La secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos para el receptor S1P1/EDG1 humano son conocidas en la técnica y han sido publicadas en, por ejemplo: Hla, T., y Maciag, T. *J. Biol Chem.* **265** (1990), 9308-9313; documento WO 91/15583, publicado el 17 de Octubre de 1991; documento WO 99/46277, publicado el 16 de Setiembre de 1999. La potencia y eficacia de los compuestos de Fórmula (I) se comprueba usando un ensayo GTP γ S para determinar los valores de CE₅₀ y midiendo los linfocitos circulantes en la rata después de administración oral, respectivamente (ver **ejemplos**).

10 Los párrafos siguientes proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que constituyen los compuestos de acuerdo con la invención, y se pretende para que se apliquen uniformemente a lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones a menos que otra definición expresamente establecida proporcione una definición más amplia.

15 El término alquilo-C₁₋₅, solo o en combinación con otros grupos, significa grupos saturados, de cadena ramificada o preferentemente lineal, con uno a cinco átomos de carbono, preferentemente uno a tres átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo-C₁₋₅ son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, y *n*-pentilo.

El término alcoxi-C₁₋₅, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo R-O, donde R es un alquilo-C₁₋₅. Ejemplos preferentes de grupos alcoxi-C₁₋₅ son metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

20 El término hidroxialcoxi-C₂₋₅, solo o en combinación con otros grupos, significa una cadena alcoxi lineal o ramificada portadora de un grupo hidroxilo en la cual hay por lo menos dos átomos de carbono entre el grupo hidroxilo y el oxígeno del grupo alcoxi-C₂₋₅. Ejemplos de grupos hidroxialcoxi-C₂₋₅ son 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-hidroxipropoxi, 4-hidroxibutoxi, 3-hidroxil-1-metilpropoxi, 3-hidroxibutoxi, etc.

25 El término mono- o di-(alquiloC₁₋₅)amino significa un grupo R'-NH- o R'-NR''-, respectivamente, donde R' y R'' son cada uno independientemente un grupo alquilo-C₁₋₅. Ejemplos preferentes de grupos mono- o di-(alquilo-C₁₋₅)amino son metilamino, etilamino, N,N-dimetilamino, y N-metil-N-etil-amino.

El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente fluoro o cloro.

30 Si el grupo A de la Fórmula (I) representa un grupo divalente asimétrico, dicho grupo está conectado de modo que la parte inicial del grupo A esté ligada al anillo de tiofeno de la Fórmula (I) (lo cual significa que por ejemplo la parte -CO de -CONH-CH₂- está ligada al anillo de tiofeno de la Fórmula (I)).

Cuando se usa la forma plural de los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se pretende que signifique también un compuesto individual, una sal o similares.

35 Cualquier referencia, en lo que antecede o a continuación, a un compuesto de la Fórmula (I) o (II) se refiere también a los isómeros de configuración tales como enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos y mezclas de racematos diastereoméricos así como también sales (especialmente sales farmacéuticamente aceptables) y complejos disolventes (incluyendo hidratos) de dichos compuestos y formas morfológicas, si resulta apropiado y conveniente.

Sales son, preferentemente, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I).

40 Grupos formadores de sales son grupos o radicales que tienen propiedades básicas o ácidas. Los compuestos que tienen por lo menos un grupo básico, o por lo menos un radical básico, por ejemplo amino, un grupo amino secundario que no forma un enlace peptídico o un radical piridilo, pueden formar sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos inorgánicos. Cuando están presentes varios grupos básicos pueden formarse sales de adición mono- o poli-ácidas.

45 Compuestos que tienen grupos ácidos, tales como grupo carboxi o un grupo fenólico hidroxilo, pueden formar sales de metales o amonio, tales como sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, sales de amonio con amoníaco o aminas orgánicas apropiadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina o tri-(2-hidroxietil)-amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo *N*-etil-piperidina o *N,N'*-dimetilpiperazina. Son posibles mezclas de sales.

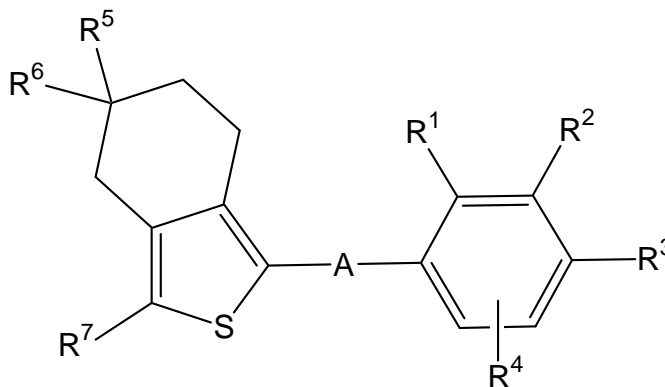
Vcompuestos que tienen ambos grupos, o sea los grupos ácidos y básicos, pueden formar sales internas.

50 Para los propósitos de aislación o purificación, así como en el caso de compuestos que se usan además como intermedios, es también posible usar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos. Sin embargo, únicamente pueden usarse para propósitos terapéuticos sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables y, por lo tanto, dichas sales son las preferentes.

La expresión sales farmacéuticamente aceptables, abarca sales con ácidos inorgánicos o con ácidos orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido fosforoso, ácido nitroso, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido cinnámico, ácido pamoico, ácido esteárico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido metanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido trifluoroacético y similares que son no tóxicos para los organismos vivos o en el caso en el cual el compuesto de Fórmula (I) es de naturaleza ácida, con una base inorgánica tal como una base de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y similares. Para otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables puede hacerse referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

Los compuestos de las Fórmulas (I), (II) y (III) pueden contener átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un doble enlace o anillo pueden estar presentes en forma *cis*- (= Z-) o *trans* (= E-) a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de las Fórmulas (I) y (II) pueden estar, por lo tanto, presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de manera conocida *per se*, por ejemplo por cromatografía en columna, cromatografía de capa delgada, HPLC o cristalización.

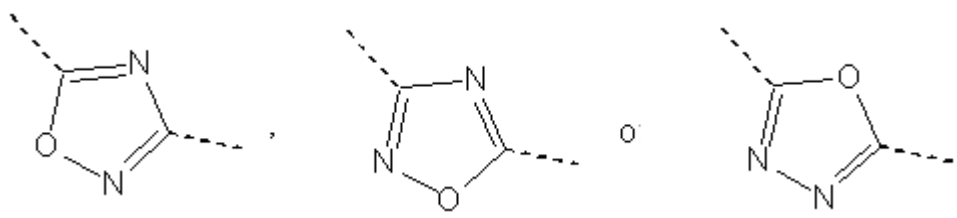
i) La invención se refiere a nuevos compuestos tiofeno de Fórmula (I),



Fórmula (I)

en la que

A representa -CONH-CH₂-, -CO-CH=CH-, -CO-CH₂CH₂-, -CO-CH₂-O-, -CO-CH₂-NH-,



R¹ representa hidrógeno, alquilo-C₁₋₅, alcoxi-C₁₋₅, o halógeno;

R² representa hidrógeno, alquilo-C₁₋₅, alcoxi-C₁₋₅, trifluorometilo, trifluorometoxi o halógeno;

R³ representa hidrógeno, hidroxialquilo-C₁₋₅, 2,3-dihidroxi-propilo, di-(hidroxialquilo-C₁₋₅)-alquilo-C₁₋₅, -CH₂-(CH₂)_k-NR³¹R³², (ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, (éster alquílico-C₁₋₅-de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(éster alquílico-C₁₋₅ de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(éster alquílico-C₁₋₅ de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, (ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, (éster alquílico-C₁₋₅ de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, (ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il-metilo, (éster alquílico-C₁₋₅ de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(éster alquílico-C₁₋₅ de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(éster alquílico-C₁₋₅ de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(éster alquílico-C₁₋₅ de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(éster alquílico-C₁₋₅ de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propilo, -CH₂-(CH₂)_n-CONR³¹R³², -CO-NHR³¹, 1-(1-(3-carboxi-azetidínilo))-2-acetilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidínil))-2-acetilo, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidínil))-2-acetilo, 1-(1-(3-carboxi-azetidínil))-3-propionilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidínil))-3-propionilo, 1-(1-(3-carboxi-

5 pirrolidinil)-3-propionilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-NR}^{31}\text{R}^{32}$, hidroxilo, alcoxi- C_{1-5} , fluoroalcoxi- C_{1-5} , hidroxialcoxi- C_{2-5} , di-
 (hidroxialquilo- C_{1-5})-alcoxi- C_{1-5} , 1-glicerilo, 2-glicerilo, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_m\text{-NR}^{31}\text{R}^{32}$, 2-pirrolidin-
 1-il-etoxi, 3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-piperazin-1-il-etoxi, 2-[4-(alquilo- C_{1-5})-piperazin-1-il]-etoxi, 2-[4-(2-hidroxi-etil)-
 10 piperazin-1-il]-etoxi, 3-piperazin-1-il-propoxi, 3-[4-(alquilo- C_{1-5})-piperazin-1-il]-propoxi, 3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-
 il]-propoxi, 2-morfolin-4-il-etoxi, 3-morfolin-4-il-propoxi, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster alquílico-
 C_{1-5} de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster alquílico- C_{1-5} de
 ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster alquílico- C_{1-5} de ácido
 15 pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 2-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 3-[(ácido
 azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido
 pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(éster alquílico- C_{1-5} de ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido
 pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(2-
 20 hidroxipirrolidin)-1-il]-propoxi, 3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-amino-3-hidroxi-2-hidroximetil-propoxi, $-\text{O-CH}_2\text{-}$
 $\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$, 1-(1-(3-carboxi-azetidínil))-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-
 ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 3-carbamoil-propoxi, 3-(alquil C_{1-5} -carbamoil)propoxi, 3-(2-
 15 hidroxietilcarbamoil)propoxi, $-\text{OCH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-NR}^{31}\text{R}^{32}$, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 3-
 [(éster alquílico- C_{1-5} de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-
 1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster alquílico- C_{1-5} de ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido
 pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-
 20 hidroxipirrolidin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-
 propoxi, 2-hidroxi-3-piperazin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(alquilo- C_{1-5})-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-
 etil)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi, $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{NHCO-R}^{31}$, $-\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_k\text{-NHSO}_2\text{R}^{33}$, $-\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-NHSO}_2\text{R}^{33}$, $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_m\text{-NHSO}_2\text{R}^{33}$, $-\text{OCH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-NHSO}_2\text{R}^{33}$, $-\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_k\text{-NHCOR}^{34}$,
 $-\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-NHCOR}^{34}$, $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_m\text{-NHCOR}^{34}$, $-\text{OCH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-NHCOR}^{34}$ o $-\text{SO}_2\text{NHR}^{31}$;

25 R^{31} representa hidrógeno, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2,3-
 dihidroxipropilo, 2-alcoxi-etilo- C_{1-5} , 3-hidroxipropilo, 3-alcoxipropilo- C_{1-5} , 2-aminoetilo 2-(alquilamino- C_{1-5})etilo, 2-(di-
 alquilamino-
 C_{1-5})amino)etilo, carboximetilo, alquilcarboximetilo- C_{1-5} , 2-carboxietilo, o 2-(alquilcarboxi- C_{1-5})etilo;

R^{32} representa hidrógeno, metilo o etilo;

30 R^{33} representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, metilamino, etilamino, propilamino,
 isopropilamino, n-butilamino, o dimetilamino;

R^{34} representa hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, aminoetilo, 2-
 metilamino-etilo, o 2-dimetilamino-etilo;

k representa el número entero 1, 2 ó 3;

m representa el número entero 1 ó 2;

35 n representa 0, 1 ó 2;

R^4 representa hidrógeno, alquilo- C_{1-5} o halógeno;

R^5 representa metilo o etilo;

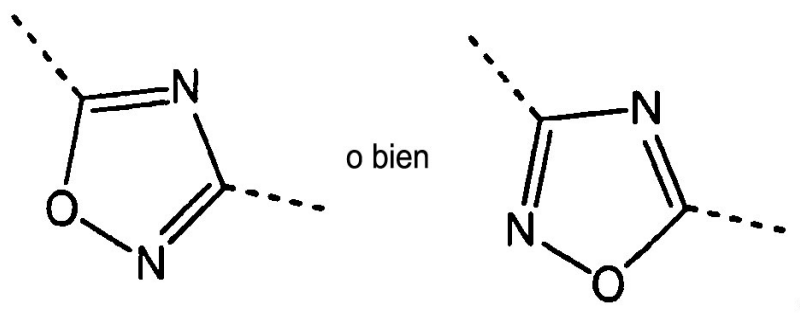
R^6 representa metilo o etilo;

o R^5 y R^6 conjuntamente forman un anillo carbocíclico de 3-, 4-, o 5-miembros; y

40 R^7 representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo, metoxi,
 metiltio, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-(alquilo- C_{1-5})aminocarbonilo, amino, mono- o di-(alquilo- C_{1-5} -
)amino;

45 y los isómeros de configuración tales como enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como
 racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos y mezclas de racematos
 diastereoméricos, así como también sales y complejos disolventes de dichos compuestos en formas morfológicas.

ii) Una realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización i), en la
 cual A representa



R^3 representa hidrógeno, hidroxialquilo- C_{1-5} , 2,3-dihidroxi-propilo, di-(hidroxialquilo- C_{1-5})alquilo- C_{1-5} , $-CH_2-(CH_2)_k-NR^{31}R^{32}$, (ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, (éster alquílico- C_{1-5} de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(éster alquílico- C_{1-5} de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(éster alquílico- C_{1-5} de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, (ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il-metilo, (éster alquílico- C_{1-5} de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il-metilo, (ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il-etilo, 2-[(éster alquílico- C_{1-5} de ácido 2-[(pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(éster alquílico- C_{1-5} de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(éster alquílico- C_{1-5} de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(éster alquílico- C_{1-5} de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propilo, $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{31}R^{32}$, $-CO-NHR^{31}$, 1-(1-(3-carboxi-azetidínil))-2-acetilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidínil))-2-acetilo, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidínil))-2-acetilo, 1-(1-(3-carboxi-azetidínil))-3-propionilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidínil))-3-propionilo, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidínil))-3-propionilo, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{31}R^{32}$, hidroxilo, C_{1-5} -alcoxi, fluoroalcoxi- C_{1-5} , hidroxialcoxi- C_{2-5} , di-(hidroxialquilo- C_{1-5})alcoxi- C_{1-5} , 1-glicerilo, 2-glicerilo, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{31}R^{32}$, 2-pirrolidín-1-il-etoxi, 3-pirrolidín-1-il-propoxi, 2-piperazin-1-il-etoxi, 2-[4-(alquilo- C_{1-5})-piperazin-1-il]-etoxi, 2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etoxi, 3-piperazin-1-il-propoxi, 3-[4-(alquilo- C_{1-5})-piperazin-1-il]-propoxi, 3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-morfolín-4-il-etoxi, 3-morfolín-4-il-propoxi, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster alquílico- C_{1-5} de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster alquílico- C_{1-5} de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(2-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-etoxi, 2-[(3-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-etoxi, 2-[(3-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-etoxi, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(éster alquílico- C_{1-5} de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(éster alquílico- C_{1-5} de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(éster alquílico- C_{1-5} de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(2-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-propoxi, 3-[(3-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-propoxi, 2-amino-3-hidroxi-2-hidroximetil-propoxi, $-O-CH_2-CONR^{31}R^{32}$, 1-(1-(3-carboxi-azetidínil))-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 3-carbamoil-propoxi, 3-(alquilcarbamoil- C_{1-5})propoxi, 3-(2-hidroxietilcarbamoil)propoxi, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{31}R^{32}$, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 3-[(éster alquílico- C_{1-5} de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster alquílico- C_{1-5} de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster alquílico- C_{1-5} de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-pirrolidín-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-piperazin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(alquilo- C_{1-5})-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-morfolín-4-il-propoxi, $-NR^{31}R^{32}$, $-NHCO-R^{31}$, $-CH_2-(CH_2)_k-NHSO_2R^{33}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{33}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHSO_2R^{33}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{33}$, $-CH_2-(CH_2)_k-NHCOR^{34}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCOR^{34}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{34}$, o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{34}$; y

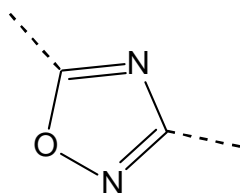
R^{31} representa hidrógeno, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2-alcoxi-etilo- C_{1-5} , 3-hidroxi-propilo, 3-alcoxi-propilo- C_{1-5} , 2-amino-etilo, 2-(alquilamino- C_{1-5})etilo, 2-(di-(alquil- C_{1-5})amino)etilo, carboximetilo, alquilcarboximetilo- C_{1-5} , 2-carboxietilo, o 2-(alquilcarboxi- C_{1-5})etilo;

y en los que k, m, n, R^{32} , R^{33} y R^{34} son tal como se han definido en la realización i).

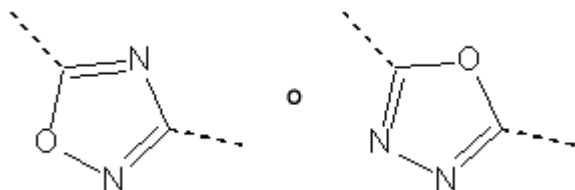
iii) Una realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización i) o ii), en los que A representa $-CO-CH_2-CH_2-$.

iv) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización i) o ii), en los que A representa $-CO-CH_2-NH-$.

v) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización i) o ii), en los que A representa



vi) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización i), en los que A representa



5 vii) Una realización preferente de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), en los que R^1 y R^4 representan hidrógeno y R^2 representa un grupo metilo.

viii) Otra realización preferente de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), en los que R^1 representa hidrógeno, R^2 y R^4 representan un grupo metilo y R^4 está en posición orto con respecto a R^3 .

10 ix) Otra realización preferente de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), en los que R^1 representa hidrógeno, R^2 representa un grupo metilo y R^4 representa un grupo etilo en la posición orto con respecto a R^3 .

x) Otra realización preferente de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), en los que R^1 representa hidrógeno, R^2 representa un grupo metilo y R^4 representa cloro en la posición orto con respecto a R^3 .

15 xi) Otra realización preferente de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), en los que R^1 y R^4 representan hidrógeno y R^2 representa cloro.

xii) Otra realización preferente de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), en los que R^1 representa hidrógeno, R^2 representa un grupo metoxi y R^4 representa cloro o flúor ambos en posición orto con respecto a R^3 .

xiii) Otra realización preferente de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), en los que R^1 representa un grupo metoxi y R^2 y R^4 representa hidrógeno.

25 xiv) Otra realización preferente de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xiii), en los que R^3 representa hidroxi-alquilo- C_{1-5} , 2,3-dihidroxipropilo, di-(hidroxialquilo- C_{1-5})-alquilo- C_{1-5} , $-CH_2-(CH_2)_k-NR^{31}R^{32}$, (ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, (éster alquílico- C_{1-5} de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, (ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, (éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, (ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il-metilo, (éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propilo, $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{31}R^{32}$, $-CO-NHR^{31}$, 1-(1-(3-carboxi-azetidínil))-2-acetilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidínil))-2-acetil, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidínil))-2-acetil, 1-(1-(3-carboxi-azetidínil))-3-propionilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidínil))-3-propionilo, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidínil))-3-propionilo, o $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{31}R^{32}$, y en los que k, n, R^{31} y R^{32} son tal como se han definido en la realización i) anterior.

40 xv) Otra realización preferente de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xiii), en los que R^3 representa hidroxi-alquilo- C_{1-5} , 2,3-dihidroxipropilo, di-(hidroxialquilo- C_{1-5})-alquilo- C_{1-5} , $-CH_2-(CH_2)_k-NR^{31}R^{32}$, (ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, (ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, (ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propilo, $-CO-NHR^{31}$, o $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{31}R^{32}$,

en los que R^{31} representa hidrógeno, metilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo o 2-aminoetilo, R^{32} representa hidrógeno y k y n son tal como se han definido en la realización i) anterior.

xvi) Otra realización preferente de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xiii), en los que R^3 representa hidroxilo, hidroxialcoxi- C_{2-5} , di-(hidroxialquilo- C_{1-5})-alcoxi- C_{1-5} , 1-glicerilo, 2-glicerilo, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{31}R^{32}$, 2-pirrolidin-1-il-etoxi, 3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-piperazin-1-il-etoxi, 2-[4-(alquilo- C_{1-5})-piperazin-1-il]-etoxi, 2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etoxi, 3-piperazin-1-il-propoxi, 3-[4-(alquilo- C_{1-5})-piperazin-1-il]-propoxi, 3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-morfolin-4-il-etoxi, 3-morfolin-4-il-propoxi, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico-1-il)-etoxi], 2-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico-1-il)-etoxi], 2-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 2-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-amino-3-hidroxi-2-hidroximetil-propoxi, $-O-CH_2-CONR^{31}R^{32}$, 1-(1-(3-carboxi-azetidínil))-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 3-carbamoil-propoxi, 3-(alquilcarbamoil- C_{1-5})propoxi, 3-(2-hidroxietilcarbamoil)propoxi, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{31}R^{32}$, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 3-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-piperazin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(alquilo- C_{1-5})-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, o 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi, y en los que m, R^{31} y R^{32} son tal como se han definido en la realización i) anterior.

xvii) Otra realización adicional de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) a xiii), en los que R^3 representa hidroxilo, hidroxialcoxi- C_{2-5} , di-(hidroxialquilo- C_{1-5})- C_{1-5} -alcoxi, 1-glicerilo, 2-glicerilo, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{31}R^{32}$, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, $-O-CH_2-CONR^{31}R^{32}$, 1-(1-(3-carboxi-azetidínil))-1-oxo-2-etoxi, 3-carbamoil-propoxi, 3-(alquilcarbamoil- C_{1-5})propoxi, 3-(2-hidroxietilcarbamoil)propoxi, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{31}R^{32}$, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, o 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, donde R^{31} representa hidrógeno, metilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2-aminoetilo, o 2-carboxietilo, R^{32} representa hidrógeno, y en los que m es tal como se ha definido en la realización i) anterior.

xviii) Otra realización preferente de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xiii), en los que R^3 representa $-CH_2-(CH_2)_k-NHSO_2R^{33}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{33}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHSO_2R^{33}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{33}$, $-CH_2-(CH_2)_k-NHCOR^{34}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCOR^{34}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{34}$, o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{34}$ y en los que k, m, n, R^{33} y R^{34} son tal como en la realización i) anterior.

xix) Una realización particularmente preferente de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xviii), en los que R^5 y R^6 representan metilo, o conjuntamente forman un anillo carbocíclico de 3 ó 4 miembros.

xx) Otra realización particularmente preferente de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xix), en los que R^7 representa metilo, etilo, propilo o isopropilo.

xxi) Derivados de tiofeno específicos de acuerdo con la Fórmula (I) son:

3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

3-[3-cloro-4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-5-metoxi-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

3-[4-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

3-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

3-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

3-[4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

- 3-[4-(2-hidroxi-3-metilamino-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 3-{4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 5 3-{4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 3-{4-[3-(3-etoxi-propilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 10 3-{4-[3-(2-amino-etilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- ácido 3-(3-(2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino)-propiónico,
- ácido 1-(3-(2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-azetidín-3-carboxílico
- 15 3-[3-cloro-4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-5-metoxi-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 3-[4-(2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 3-[4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-cloro-5-metoxi-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 20 3-{3-cloro-4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-propoxi]-5-metoxi-fenil}-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 3-{4-[3-(2-amino-etilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3-cloro-5-metoxi-fenil}-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 25 ácido 3-(3-(2-cloro-6-metoxi-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino)-propiónico,
- ácido 1-(3-(2-cloro-6-metoxi-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-azetidín-3-carboxílico
- (E)-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenona,
- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propan-1-ona,
- 30 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,
- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,
- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,
- 3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 35 3-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,
- 3-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 40 3-[3,5-dimetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,
- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-{4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-propan-1-ona,

- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-{4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-propan-1-ona,
- 3-{4-[3-(3-etoxi-propilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 5 3-{4-[3-(2-amino-etilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- ácido 3-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-propiónico,
- 3-[4-(2-amino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 10 3-[4-(2-amino-etoxi)-3-cloro-5-metoxi-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 3-[4-(3-amino-propoxi)-3-cloro-5-metoxi-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 3-[4-(2-amino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 3-[4-(2-etilamino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(2-isopropilamino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,
- 15 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-{4-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil}-propan-1-ona,
- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-{4-[2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil}-propan-1-ona,
- 20 3-{4-[2-(2-amino-etilamino)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 3-[4-(3-amino-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 3-[4-(3-etilamino-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(3-isopropilamino-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,
- 25 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-{4-[3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-propan-1-ona,
- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-{4-[3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-propan-1-ona, y
- 30 3-{4-[3-(2-amino-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona.
- xxii) Además son derivados de tiofeno específicos preferentes de fórmula (I):
- N-(3-{4-[5-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 35 N-(3-{4-[5-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[5-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-3-hidroxi-propionamida;
- N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 40 N-(3-{2-etil-6-metil-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{2-cloro-6-metoxi-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 45 N-(3-{2-etil-6-metil-4-[5-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-propan-1-ona;
- 3-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 3-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dietilfenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 3-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2-metoxi-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 5 3-[3,5-dimetil-4-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- N-(2-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-etil)-metanosulfonamida;
- N-(2-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-etil)-metanosulfonamida;
- 10 (2-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-etil)-amida de ácido etanosulfónico;
- N-(2-{2,6-dietil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-fenoxi}-etil)-metanosulfonamida;
- 15 N-(2-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-etil)-metanosulfonamida;
- N-(2-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metoxi-fenoxi}-etil)-metanosulfonamida;
- N-(2-{4-[3-(3-etio-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-3-metoxi-fenoxi}-etil)-metanosulfonamida;
- 20 N-(2-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-etil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(2-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-etil)-3-hidroxi-propionamida;
- 25 N-(2-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-etil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(2-{2,6-dietil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-fenoxi}-etil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(2-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-etil)-2-hidroxi-acetamida;
- 30 N-(2-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metoxi-fenoxi}-etil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(2-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-3-metoxi-fenoxi}-etil)-2-hidroxi-acetamida;
- 35 N-(2-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-etil)-2-metilamino-acetamida;
- N-(2-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-etil)-2-metilamino-acetamida;
- N-(2-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-etil)-3-metilamino-propionamida;
- 40 N-(2-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metoxi-fenoxi}-etil)-2-metilamino-acetamida;
- N-(2-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-3-metoxi-fenoxi}-etil)-2-metilamino-acetamida;
- 3-[3,5-dimetil-4-(3-metilamino-propoxi)-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;

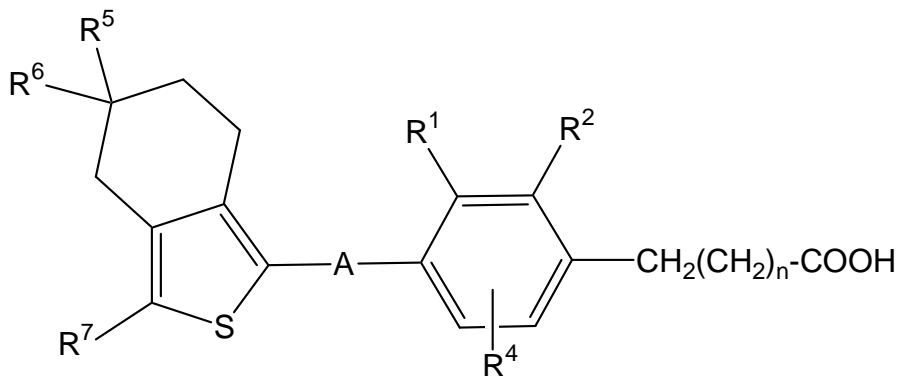
- N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-metanosulfonamida;
- N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 5 N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-2-metilamino-acetamida;
- N-(3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 10 N-(3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-propil)-2-metilamino-acetamida;
- N-(3-{2,6-dietil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-fenoxi}-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metoxi-fenoxi}-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 15 3-[4-(3-Amino-propoxi)-2-metoxi-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-3-metoxi-fenoxi}-propil)-metanosulfonamida;
- N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-3-metoxi-fenoxi}-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 20 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(2-hidroxi-3-metilamino-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona;
- 3-[4-(3-Amino-2-hidroxi-propoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 25 N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-metanosulfonamida;
- (3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-amida de ácido metanosulfámico;
- (3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-amida de ácido metanosulfámico;
- 30 N-(3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-metanosulfonamida;
- (3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-amida de ácido etanosulfónico;
- (3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-amida de ácido metanosulfónico;
- 35 N-(3-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-metanosulfonamida;
- N-(3-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-metanosulfonamida;
- 40 N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-3-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-metanosulfonamida;
- éster metílico de ácido (3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-acético;
- éster metílico de ácido 3-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-propiónico;
- 45 éster metílico de ácido 1-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-azetidín-3-carboxílico;

- éster etílico de ácido 3-(4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino)-acético;
- éster etílico de ácido 3-(3-(4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino)-propiónico
- 5 éster etílico de ácido 1-(3-(4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-azetidín-3-carboxílico;
- ácido 1-(3-(4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-azetidín-3-carboxílico;
- 10 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(3-etil-4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-5-metil-fenil)-propan-1-ona;
- N-(3-(4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-(2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 15 N-(3-(2,6-dietil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-(2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 20 N-(3-(2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-(4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-3-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-(4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-metilamino-acetamida;
- 25 N-(3-(4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-3-metilamino-propionamida;
- N-(3-(2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-metilamino-acetamida;
- 30 N-(3-(2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-3-metilamino-propionamida;
- N-(3-(2,6-dietil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-metilamino-acetamida;
- N-(3-(2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-metilamino-acetamida;
- 35 N-(3-(2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-3-metilamino-propionamida;
- N-(3-(2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-metilamino-acetamida;
- 40 N-(3-(4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-3-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-2-metilamino-acetamida;
- N-(3-(4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-3-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-propil)-3-metilamino-propionamida;
- 3-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 3-(4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil)-propionamida;
- 45 3-(4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil)-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida;

- 3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-N-(3-hidroxi-propil)-propionamida;
- 3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-propionamida;
- 5 éster metílico de ácido (3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-propionilamino)-acético;
- éster metílico de ácido 3-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-propionilamino)-propiónico;
- 10 ácido 3-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-propionilamino)-propionico;
- 3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida;
- 3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-propionamida;
- 15 ácido (3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenil}-propionilamino)-acético;
- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona;
- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-propil)-5-metil-fenil]-propan-1-ona;
- 20 N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-propil)-3-hidroxi-propionamida;
- N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-propil)-2-metilamino-acetamida;
- 25 N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-propil)-3-metilamino-propionamida;
- N-(3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenil}-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 30 N-(3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenil}-propil)-3-hidroxi-propionamida;
- N-(3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenil}-propil)-2-metilamino-acetamida;
- N-(3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenil}-propil)-3-metilamino-propionamida;
- 35 N-(2-amino-etil)-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-benzenesulfonamida;
- N-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[5-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 40 3-{2-etil-4-[5-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida;
- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-2-(2-metoxi-fenilamino)-etanona;
- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-2-[4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-etanona;
- 1-(5,5-dietil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona;

- N-(3-{4-[3-(5,5-dietil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 3-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 3-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-etilen-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 5 N-(3-{4-[5-(5,5-etilen-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 3-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 10 1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona;
- 1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-etoxi)-5-metil-fenil]-propan-1-ona;
- 1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-propoxi)-5-metil-fenil]-propan-1-ona;
- 15 3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 3-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 20 N-(3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-3-hidroxi-propionamida;
- N-(3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-metilamino-acetamida;
- 25 N-(3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dietil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dietil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-3-hidroxi-propionamida;
- 30 3-[4-(2,3-dihidroxi-propilamino)-3,5-dimetil-fenil]-1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-propionamida;
- N-(2,3-dihidroxi-propil)-3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenil}-propionamida;
- 35 éster metílico de ácido (3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenil}-propionilamino)-acético;
- ácido (3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenil}-propionilamino)-acético;
- 40 1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-propil)-5-metil-fenil]-propan-1-ona;
- N-(3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenil}-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenil}-propil)-3-hidroxi-propionamida;
- 45 1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-2-(2-metoxi-fenilamino)-etanona; y
- 1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-2-[4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-etanona.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula (II),



Fórmula (II)

en la cual A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y n son tal como se han definido en la Fórmula (I) anterior;

- 5 y los isómeros de configuración tales como enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos y mezclas de racematos diastereoméricos, así como también sales y complejos disolventes de dichos compuestos y formas morfológicas.

Los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en forma de composiciones farmacéuticas para administración entérica, parenteral o tópica. También pueden administrarse por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones para inyección o soluciones para infusión o tópicamente, por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o aceites.

La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse en una manera con la que está familiarizado cualquier experto en la técnica (ver por ejemplo Mark Gibson, Editor, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, Estados Unidos, 2001; Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Philadelphia College of Pharmacy and Science) combinando los compuestos descritos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, dando una forma de administración galénica conjuntamente con vehículos sólidos o líquidos apropiados, no tóxicos, inertes farmacéuticamente aceptables, y, si se desea, coadyuvantes farmacéuticos habituales.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunitario activado.

Dichas enfermedades o trastornos están seleccionados del grupo constituido por rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades de injerto frente a huésped provocadas por trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios que incluyen artritis reumatoidea, esclerosis múltiple enfermedades inflamatorias del intestino tales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, soriasis, artritis sorriática, tiroiditis tales como tiroiditis de Hashimoto, uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes de tipo I; enfermedades autoinmunitarias post-infecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa; cánceres sólidos y metástasis tumoral.

Preferentemente, las enfermedades o los trastornos que pueden prevenirse o tratarse con los compuestos de fórmula (I) están seleccionadas dentro del grupo constituido por rechazo de órganos trasplantados seleccionados entre riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades de injerto frente a huésped provocadas por trasplante de células madre; síndrome autoinmunitario seleccionado entre artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, soriasis, artritis sorriática, enfermedad de Crohn y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mencionado en el presente documento que comprende administrar a un paciente una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I).

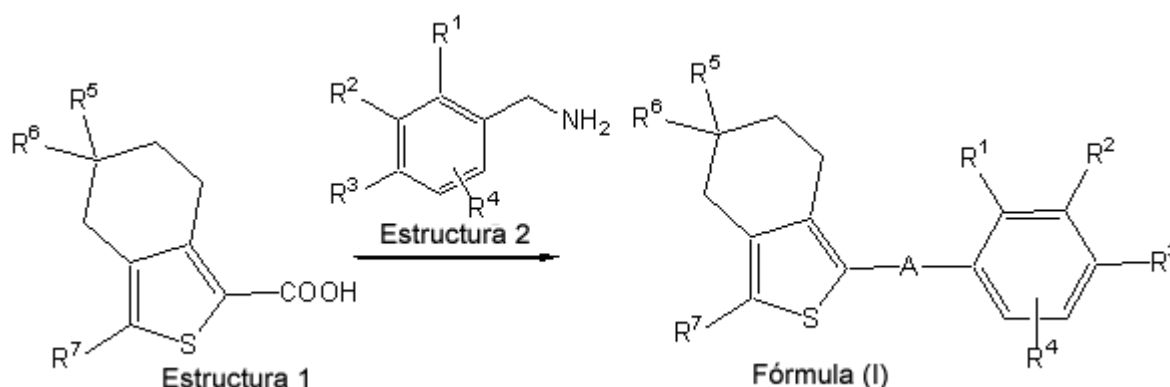
Además, los compuestos de la fórmula (I) son también útiles, en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades y los trastornos mencionados en el presente documento. De acuerdo con una realización preferente de la invención, dichos agentes están seleccionados del grupo constituido por inmunosupresores, corticoesteroides, NSAID, fármacos citotóxicos, inhibidores de adhesión de moléculas, citoquinas, inhibidores de citoquina, antagonistas receptores de citoquina y receptores recombinantes de citoquina.

Un objeto más de la presente invención es un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) mezclando uno o más ingredientes activos con excipientes inertes de manera conocida *per se*.

5 La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica, opcionalmente para uso en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades y los trastornos mencionados en el presente documento.

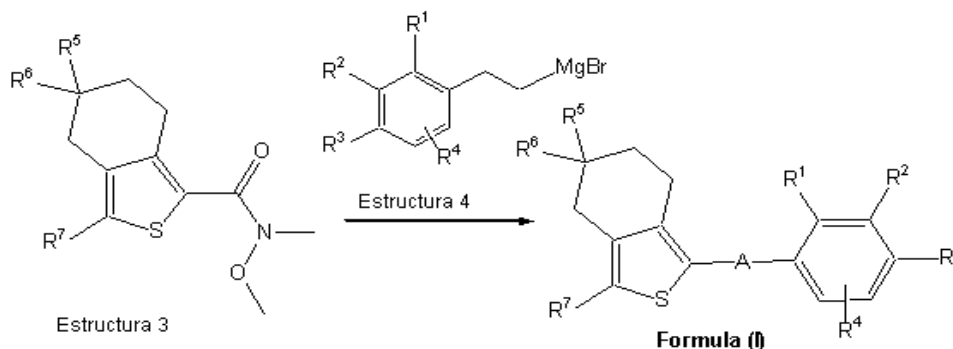
10 Los compuestos de fórmula (I) pueden fabricarse mediante los procedimientos que se dan a continuación, mediante los procedimientos de los **ejemplos** o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar según los reactivos o los disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinaria.

Los compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la secuencia general de reacciones señaladas a continuación. Únicamente se describen unas pocas de las posibilidades de síntesis que conducen a los compuestos de Fórmula (I)



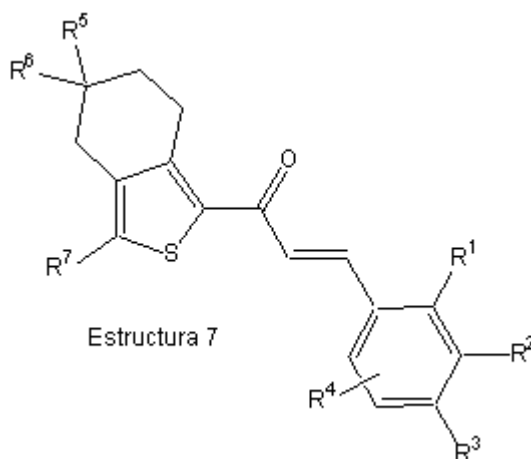
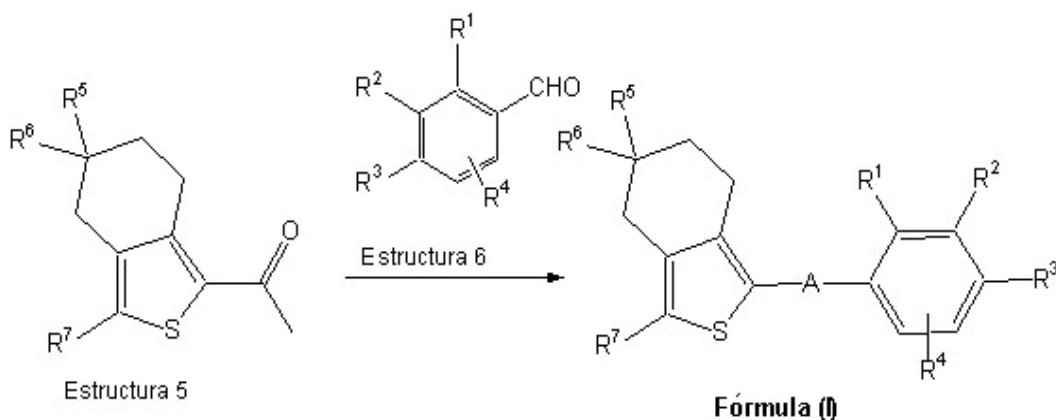
15 En el caso en el que A representa $-\text{CONH-CH}_2-$, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse por reacción de un compuesto de Estructura 1 con un compuesto de Estructura 2 en presencia de un agente activador tal como EDC, DCC, HOBt, BOP, PyBOP, BOP-Cl, etc. en un disolvente tal como THF, dioxano, DMF, DCM, acetonitrilo, etc.

20 En el caso en el que A representa $-\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2-$, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse por reacción de un compuesto de Estructura 3 con un compuesto de Estructura 4 en condiciones de Grignard, preferentemente a temperaturas inferiores a la temperatura ambiente. El reactivo de Grignard de la Estructura 4 se prepara de acuerdo con metodología convencional. Los grupos funcionales presentes en los residuos R^1 a R^4 pueden requerir protección temporal o incluso pueden introducirse en etapas adicionales que siguen a la reacción de Grignard. El compuesto de amida Weinreb de la Estructura 3 se prepara mediante tratamiento de un compuesto de Estructura 1 con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de un agente de acoplamiento tal como EDC, DCC, etc. (M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, N-Metoxi N-metil amidas (Weinreb amidas) en síntesis orgánica moderna, *Journal fuer Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung* 339 (1997), 517-524; J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen. La creciente utilidad de la síntesis de la amida de Weinreb, *Journal fuer Praktische Chemie* (Weinheim, Alemania) 342 (2000) 340-347; V. K. Khlestkin, D. G. Mazhukin, Recientes avances en la aplicación de N,O-dialquilhidroxilaminas en química orgánica, *Current Organic Chemistry* 7 (2003), 967-993).

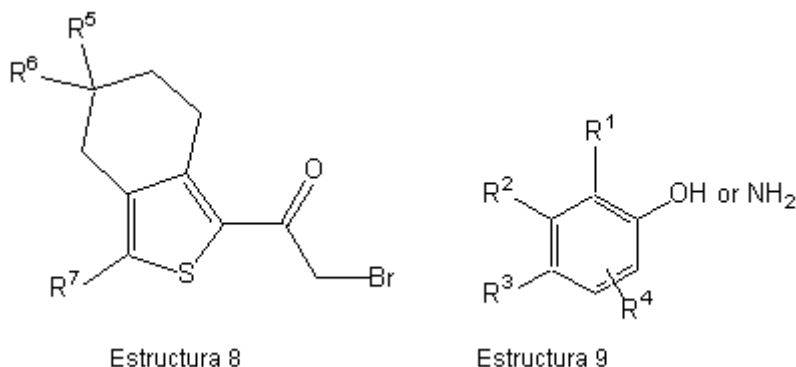


30 En el caso en el cual A representa $-\text{CO-CH=CH-}$, los compuestos de fórmula I pueden prepararse por reacción de un compuesto de Estructura 5 con un compuesto de Estructura 6 en presencia de una base o un ácido. Los compuestos de Fórmula I en los cuales A representa $-\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2-$ pueden prepararse también por reacción de un

compuesto de fórmula en el cual A representa -CO-CH=CH- (Estructura 7) con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd/C, Pt/C, PtO₂, etc. en un disolvente tal como etanol, metanol, -THF, etc.



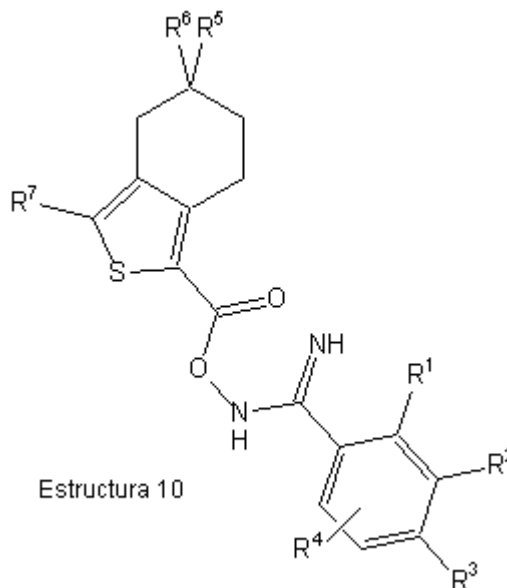
- 5 Los compuestos de la fórmula (I) en los cuales A representa -CO-CH₂-O- o -CO-CH₂-NH- pueden prepararse por reacción de un compuesto de Estructura 8 con un compuesto de Estructura 9 en presencia o en ausencia de una base tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, K-terc-butóxido, NaOH, NaH, trietilamina, DIPEA, etc. en un disolvente tal como acetona, DMF, THF, dioxano etc. o mezclas de los mismos. Los compuestos de Estructura 8 pueden prepararse por
- 10 reacción de un compuesto de Estructura 5 con un agente de bromación tal como dibromuro de feniltrimetilamonio, tribromuro de benciltrimetilamonio, dibromuro de trifenilfosfina, etc. en un disolvente tal como DCM, cloroformo, THF, éter dietílico, metanol, etanol, etc., o mezclas de éstos.



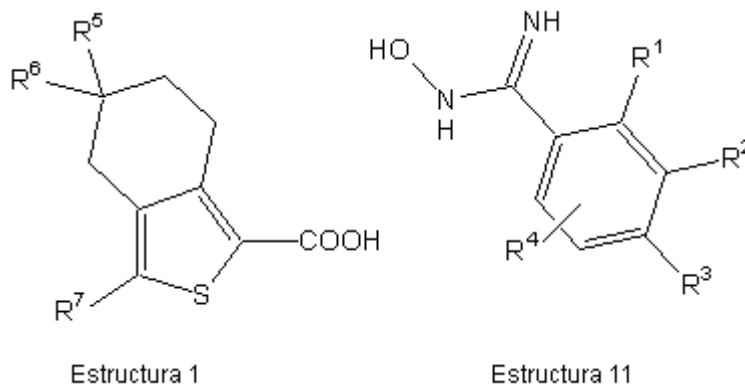
- 15 Los compuestos de Estructura 5 pueden prepararse por tratamiento de un compuesto de Estructura 1 con MeLi en un disolvente tal como éter dietílico, THF, dioxano, a temperaturas comprendidas entre -20 y 50 °C. Alternativamente, puede prepararse un compuesto de Estructura 5 por reacción de un compuesto de Estructura 3 con bromuro de metilmagnesio.

Los compuestos de fórmula (I) en los que la fórmula (I) representa un derivado de 5-tiofen-2-il-[1,2,4]oxadiazol se preparan por reacción de un compuesto de Estructura 10 en una disolvente tal como xileno, tolueno, benceno,

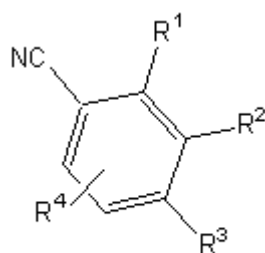
5 piridina, DMF, diclorometano, ácido acético, trifluoroacético, etc., a temperatura ambiente o a temperatura elevadas en presencia o en ausencia de sustancias auxiliares tales como ácidos (por ejemplo TFA, ácido acético, HCl, etc.), bases (por ejemplo NaH, NaOAc, Na₂CO₃, K₂CO₃, trietilamina, etc.), sales de tetraalquilamonio o agentes deshidratantes (por ejemplo cloruro de oxalilo, anhídrido de ácido carboxílicos, POCl₃, PCl₅, P₄O₁₀, tamices moleculares, etc.) (Lit: e.g. A. R. Gangloff, J. Litvak, E. J. Shelton, D. Sperandio, V. R. Wang, K. D. Rice, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001), 1441-1443; T. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyta, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, *Chem. Pharm. Bull.* 47 (1999), 120-122; R. F. Poulain, A. L. Tartar, B. P. Déprez, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001), 1495-1498; R. M. Srivastava, F. J. S. Oliveira, D. S. Machado, R. M. Souto-Maior, *Synthetic Commun.* 29 (1999), 1437-1450; E. O. John, J. M. Shreeve, *Inorganic Chemistry* 27 (1988), 3100-3104; B. Kaboudin, K. Navaee, *Heterocycles* 60 (2003), 2287-2292).



15 Los compuestos de Estructura 10 pueden prepararse por reacción de un compuesto de Estructura 1 con un compuesto de Estructura 11 en un disolvente tal como DMF, THF, etc. en presencia o ausencia de uno o más agentes de acoplamiento tales como TBTU, DCC, EDC, HBTU, HOBt, CDI, etc. y en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, base de Hünig, NaH, K₂CO₃, etc. (Lit: e.g. A. Hamze, J.-F. Hernandez, P. Fulcrand, J. Martinez, *J. Org. Chem.* 68 (2003) 7316-7321; y en la bibliografía citada previamente).



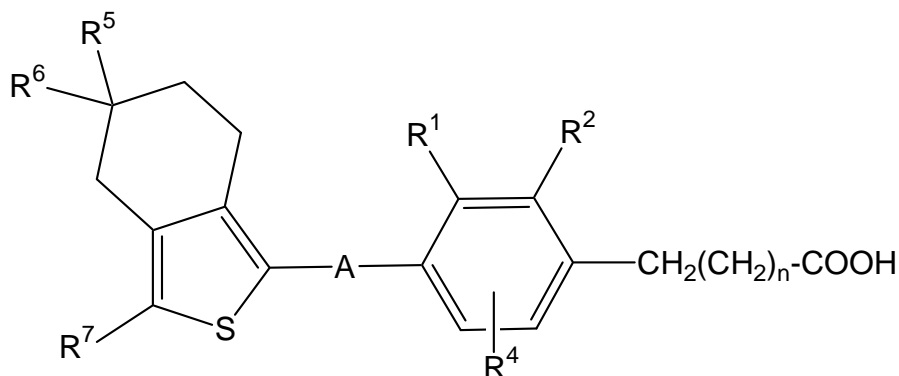
20 Los compuestos de Estructura 11 pueden prepararse por reacción de un compuesto de Estructura 12 con hidroxilamina o una de sus sales en un disolvente tal como metanol, etanol, piridina, etc., en presencia o ausencia de una base tal como Na₂CO₃, K₂CO₃, trietilamina, etc. (Lit: e.g. T. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyta, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, *Chem. Pharm. Bull.* 47 (1999), 120-122; J. Cui, D. Crich, D. Wink, M. Lam, A. L. Rheingold, D. A. Case, W. T. Fu, Y. Zhou, M. Rao, A. J. Olson, M. E. Johnson, *Bioorg. Med. Chem.* 11 (2003), 3379-3392; R. Miller, F. Lang, Z. J. Song, D. Zewge, documento WO 2004/035538 (Merck & Co., Inc., USA); B. Kaboudin, K. Navaee, *Heterocycles* 60 (2003), 2287-2292).



Estructura 12

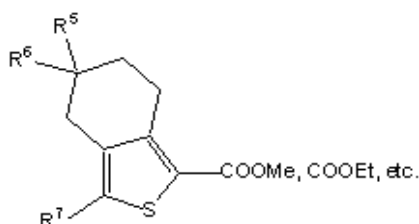
Dependiendo de la naturaleza de las funcionalidades presentes en los residuos R^1 a R^4 y en las estructuras 2, 4, 6, 9 y 12, estas funcionalidades pueden requerir protección temporal. Los grupos protectores apropiados son conocidos por un experto en la materia e incluyen por ejemplo, bencilo, o un grupo de trialkilsililo para proteger un alcohol, un cetal para proteger un diol, etc. Estos grupos protectores pueden usarse de acuerdo con la metodología convencional (por ejemplo T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^{ra} Edition, Wiley New York, 1991; P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Stuttgart, 1994). Alternativamente, los residuos deseados R^1 a R^4 pueden introducirse también en etapas posteriores a continuación de la reacción de un compuesto de estructura 1, 3, 5 u 8 con un precursor apropiado de un compuesto de Estructura 2, 4, 6, 9 y 11, respectivamente. Los compuestos de Estructura 2, 4, 6, 9 y 12 o sus precursores pueden obtenerse comercialmente o bien se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos por un experto en la materia.

Los compuestos de Fórmula (I), en los cuales R^3 es $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$ pueden prepararse por reacción de un ácido carboxílico de Fórmula (II),



en la cual A, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n son tal como se han definido para la Fórmula (I) anterior con una amina $\text{HNR}^{31}\text{R}^{32}$ en presencia de un agente activador tal como EDC, DCC, HOBt, BOP, PyBOP, BOP-Cl, etc. en un disolvente tal como THF, dioxano, DMF, DCM, acetonitrilo, etc.. Los compuestos de Fórmula (II) pueden prepararse tal como se describió anteriormente a partir de los compuestos de estructura 2, 6, 9 ó 12, en los que R^3 es $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$. Los compuestos de estructura 12 en los cuales R^3 es $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ pueden prepararse a partir de los compuestos de estructura 6 en los cuales R^3 es $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ por procedimientos bien conocidos en el arte. Los compuestos de estructura 6, en los cuales R^3 es $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ pueden prepararse por procedimientos bien conocidos por ejemplo a través de una secuencia de reacción de Heck, seguido de hidrogenación catalítica a partir de los compuestos de Estructura 6 en los cuales R^3 es $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$, bromo o yodo. Los Compuestos de Estructura 6, en los cuales R^3 es $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$, bromo o yodo son conocidos o bien pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos.

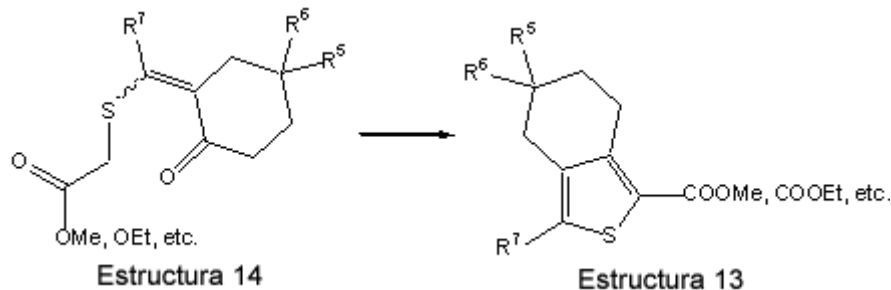
Los compuestos de Estructura 1 pueden prepararse por reacción de un compuesto de Estructura 13 con una base acuosa tal como NaOH acuoso, LiOH acuoso, KOH acuoso, etc., o un ácido tal como HCl acuoso, TFA, etc., en un disolvente tal como agua, etanol, metanol, THF, etc. o mezclas de éstos.



Estructura 13

Los compuestos de Estructura 13, se preparan por tratamiento de un compuesto de Estructura 14 con una base no acuosa tal como NaOMe, NaOEt, KO-*tert*-Bu, DBU, etc. en un disolvente tal como metanol, etanol THF, DMF, etc. o

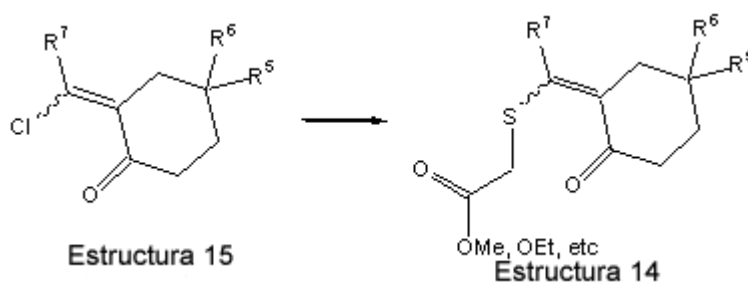
mezclas de éstos, preferentemente a temperaturas elevadas.



5

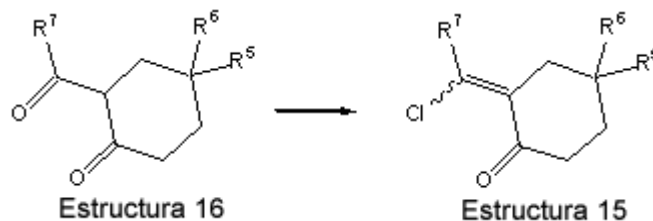
Los compuestos de Estructura 14 se preparan por un tratamiento de un compuesto de estructura 15 con éster de ácido 2-mercaptoacético en presencia de una base tal como NaH, NaOEt, NaOMe, *tert*-butóxido de potasio, etc. en THF, dioxano, DMF, etanol, metanol, etc. o mezclas de éstos. Además, los compuestos de Estructura 1 pueden prepararse también en un procedimiento de tres etapas en un solo recipiente a partir de un compuesto de Estructura 15 siguiendo la secuencia de reacción anterior.

10



Los compuestos de Estructura 15 se preparan por reacción de un compuesto de Estructura 16 con un agente clorante tal como cloruro de oxalilo en un disolvente tal como DCM, CHCl₃, THF, etc. (bibl., por ejemplo, R. E. Mewshaw, Richard E. *Tetrahedron Lett.* 30 (1989), 3753-3756; F. A. Lakhvich, T. S. Khlebnikova, A. A. Akhrem, *Zhurnal Organicheskoi Khimii* 25 (1989), 2541-2549).

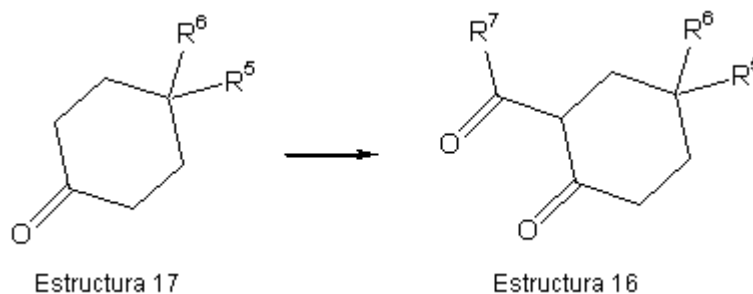
15



Los compuestos de Estructura 16 pueden prepararse por acilación de un compuesto de Estructura 17 con un agente acilante apropiado tal como formiato de etilo o metilo, acetato de metilo o etilo, propionato de metilo o etilo, cloroformiato, cloruro de acetilo, etc. en presencia de una base tal como *tert*-butilato de K, NaOMe, NaH, LDA, etc. en un disolvente como THF, tolueno, EtOH etc. a temperaturas comprendidas entre 0 y 60 °C. (Lit. e.g. Ch. Kashima, S. Shibata, H. Yokoyama, T. Nishio, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 40 (2003), 773-782; I. Yavari, Issa; M. Bayat, *Tetrahedron* 59 (2003), 2001-2005; J. P. Konopelski, J. Lin, P. J. Wenzel, H. Deng, G. I. Elliott, B. S. Gerstenberger, *Organic Letters* 4 (2002) 4121-4124; C. Wiles, P. Watts, S. J. Haswell, E. Pombo-Villar, *Tetrahedron Letters* 43 (2002), 2945-2948; R. Faure, A. Frideling, J.-P. Galy, I. Alkorta, J. Elguero, *Heterocycles* 57 (2002) 307-316; via imine: M. Hammadi, D. Villemin, *Synthetic Communications* 26 (1996) 2901-2904).

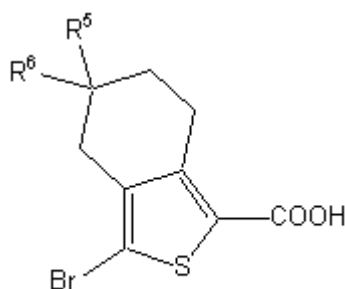
20

25



Los compuestos de Estructura 17 pueden obtenerse comercialmente o bien se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos por un experto en la materia (Lit. e.g. M. E. Flaugh, T. A. Crowell, D. S. Farlow, *Journal of Organic Chemistry* 45 (1980) 5399-5400; A. M. Badger, M. J. Dimartino, C. K. Mirabelli, E. N. Cheeseman, J. W. Dorman, D. H. Picker, D. A. Schwartz, Eur. Pat. Appl. EP 310321 A2 (1989); N. R. Natale, R. O. Hutchins, *Organic Preparations and Procedures International* 9 (1977), 103-108; L. M. Rice, B. S. Sheth, J. W. Wheeler, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 10 (1973) 731-735).

Los compuestos de Estructura 1 en los cuales R^7 representa un grupo alquilo o hidroximetilo pueden prepararse también a partir de un compuesto de Estructura 1 en el cual R^7 representa hidrógeno, mediante reacción de este último compuesto con un exceso de una base fuerte tal como n-BuLi, terc-BuLi, LDA, en un disolvente tal como THF, éter dietílico, etc. seguido del agente alquilante apropiado (por ejemplo yoduro de metilo, etilo, propilo, formaldehído, bibl., por ejemplo. W.-D. Liu, C.-C. Chi, I.-F. Pai, A.-T. Wu, W.-S. Chung, *Journal of Organic Chemistry*, 67 (2002) 9267-9275; D. W. Knight, A. P. Nott, *Tetrahedron Letters* 21 (1980) 5051-5054; R. Raap, *Canadian Journal of Chemistry* 49 (1971) 2155-2157). Los compuestos de Estructura 1 en los cuales R^7 representa hidroximetilo, metoximetilo, metoxi, hidrocarbonilo, amino, o mono- o di-(alquilo C₁₋₅)amino pueden prepararse a partir de un compuesto de Estructura 18 siguiendo procedimientos conocidos por un experto en la materia (Lit. e.g. F. Wuerthner, S. Yao, T. Debaerdemaeker, R. Wortmann, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 9431-9447). Puede prepararse un compuesto de Estructura 18 a partir de un compuesto de Estructura 1 en el cual R^7 representa hidrógeno, por ejemplo por tratamiento de un compuesto de Estructura 1 con Br₂ en ácido acético. (Lit. e.g. G. A. Diaz-Quijada, N. Weinberg, S. Holdcroft, B. M. Pinto, *Journal of Physical Chemistry A* 106 (2002) 1266-1276; G. Karminski-Zamola, J. Dogan, M. Bajic, J. Blazevic, M. Malesevic, *Heterocycles* 38 (1994), 759-67; R. H. Mitchell, Y. Chen, J. Zhang, *Organic Preparations and Procedures International* 29 (1997) 715-719; F. Wuerthner, S. Yao, T. Debaerdemaeker, R. Wortmann, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 9431-9447; K. Yamagata, Y. Tomioka, M. Yamazaki, T. Matsuda, K. Noda, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 30 (1982) 4396-401).



Estructura 18

Ejemplos

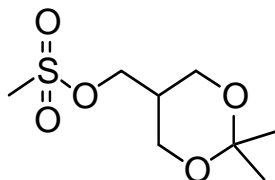
Los **ejemplos** siguientes ilustran la invención pero no la limitan en absoluto.

Todas las temperaturas se indican en grados Celsius. Los compuestos se caracterizan por ¹H-RMN (300MHz) o ¹³C-RMN (75MHz) (Varian Oxford; los cambios químicos se dan en ppm en relación al disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete; p = pentaplete, hex = hexeto, hept = hepteto, m = multiplete, br = ancho, las constantes de acoplamiento se dan en Hz); por CL-EM Finnigan Navigator with HP 1100 Binary Pump and DAD, column: 4,6x50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 μm, 120 Å, gradiente: 5-95 % de acetonitrilo en agua, 1 min, con 0,04 % de ácido trifluoroacético, flujo: 4,5 ml/min, t_R se da en min; por TLC (placas de TLC de Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄); o por el punto de fusión. Los compuestos se purifican por HPLC preparativa (columna: X-terra RP18, 50x19 mm, 5 μm, gradiente: 10-95 % de acetonitrilo en agua que contiene 0,5 % de ácido fórmico) o por MPLC (Bomba Labomatic MD-80-100, detector lineal UVIS-201, columna: 350x18 mm, Labogel-RP-18-5s-100, gradiente: 10 % de metanol en agua hasta 100 % de metanol).

Abreviaturas (tal como se usan aqui)

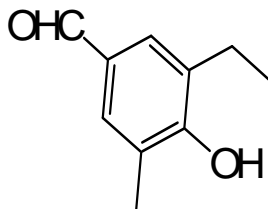
	aq.	acuoso
	atm	atmósfera
	BOC	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
5	BOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)-fosfonio
	BOP-Cl	cloruro de ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico
	BSA	albúmina de suero bovino
	Bu	butilo
	CC	cromatografía en columna
10	CDI	carbonil diimidazol
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
	DCC	diciclohexil carbodiimida
	DCM	diclorometano
	DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona
15	DIPEA	diisopropil-etilamina, base de Hünig, etil-diisopropilamina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	DPPP	1,3-bis-(difenilfosfino)-propano
	EA	acetato de etilo
20	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
	eq.	equivalente(s)
	Et	etilo
	Ej.	ejemplo
	h	hora(s)
25	HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	HV	condiciones de alto vacío
	CL-EM	cromatografía líquida - espectrometría de masa
30	LDA	diisopropilamida de litio
	Me	metilo
	min	minuto(s)
	MPLC	cromatografía líquida de presión media
	NMO	N-óxido de N-metil-morfolina
35	OAc	acetato
	prep.	Preparativa
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio

rt	temperatura ambiente
sat.	saturado
S1P	1-fosfato de esfingosina
TBME	éter terc-butilmetílico
5	TBTU tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa delgada
t _R	tiempo de retención
10	Éster 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ilmetílico de ácido metanosulfónico



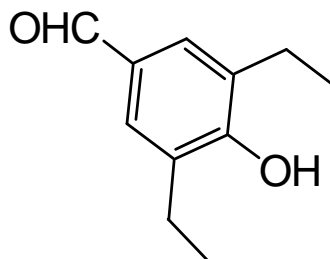
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento indicado en B. Xu, A. Stephens, G. Kirschenheuter, A. F. Greslin, X. Cheng, J. Sennelo, M. Cattaneo, M. L. Zighetti, A. Chen, S.-A. Kim, H. S. Kim, N. Bischofberger, G. Cook, K. A. Jacobson, *J. Med. Chem.* 45 (2002) 5694-5709.

15 Aldehído 1



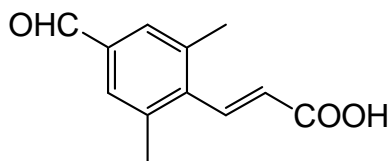
Se preparó 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído a partir de 2-etil-6-metil-fenol, que se puede obtener comercialmente, siguiendo los procedimientos de la bibliografía (G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, *J. Med. Chem.* 41 (1998) 1846-1854; A. K. Chakraborti, G. Kaur, *Tetrahedron* 55 (1999) 13265-13268; E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* 2003, 899-905); ¹H RMN (CDCl₃): δ 9,83 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 5,30 (s br, 1H), 2,69 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

20 Aldehído 2



Se preparó 3,5-dietil-4-hidroxi-benzaldehído a partir de 2,6-dietilanilina, que se puede obtener comercialmente, siguiendo los procedimientos de la bibliografía (R. Breslow, K. Groves, M. U. Mayer, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 3622-3635, y la bibliografía citada para Aldehído 1); ¹H RMN (CDCl₃): δ 9,85 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 5,37 (s br, 1H), 2,68 (q, J = 7,6 Hz, 4H), 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

Aldehído 3

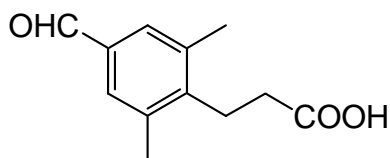


5 a) A una solución de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzaldehído (5,0 g, 33,3 mmol) en DCM (50 ml) y piridina (8 ml), se agregó lentamente a 0 °C anhídrido trifluorometanosulfónico (6 ml, 36,6 mmol). Después de adición completa, se continuó la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EA y se lavó tres veces con agua. La capa orgánica separada se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano: EA 4:1 para proporcionar éster 4-formil-2,6-dimetilfenílico de ácido trifluorometanosulfónico (5,3 g) en forma de un sólido ligeramente amarillo; CL-EM: t_R = 1,04 minutos; ¹H RMN (CDCl₃): δ 9,97 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 2,48 (s, 6H).

10 b) A una solución agitada de éster 4-formil-2,6-dimetilfenílico de ácido trifluorometanosulfónico (4,7 g, 16,7 mmol) en DMF seco (75 ml) en atmósfera de argón se le agregó secuencialmente a temperatura ambiente trietilamina (3,4 g, 33,3 mmol), acrilato de metilo (14,3 g, 167 mmol), 1,3-bis-(difenilfosfino)-propano (378 mg, 0,92 mmol) y Pd(OAc)₂ (187 mg, 0,83 mmol). La mezcla se calentó a 115 °C y se agitó durante 5 horas. La mezcla se diluyó con éter dietílico (250 ml) y se lavó dos veces con HCl acuoso 1N y una vez con NaHCO₃ acuoso saturado. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano EA 5:1 para proporcionar éter etílico de ácido 3-(4-formil-2,6-dimetil-fenil)-acrílico (2,9 g) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo; CL-EM: t_R = 0,96 min.

20 c) A una solución de éter metílico de ácido 3-(4-formil-2,6-dimetilfenil)-acrílico (2,9 g, 13,3 mmol) en metanol (70 ml) se agregó NaOH acuoso 2 N (35 ml). La suspensión se agitó durante 30 a temperatura ambiente. Se evaporó metanol y la solución acuosa se extrajo dos veces con DCM. La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso 2 N y se extrajo dos veces con EA. Los extractos EA combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se recristalizó a partir de EA para proporcionar ácido 3-(4-formil-2,6-dimetil-fenil)-acrílico (2,2 g) en forma de cristales de color amarillo pálido; CL-EM: t_R = 0,83 min; ¹H RMN (D₆-DMSO): δ 12,65 (s br, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,66 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 6,12 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,35 (s, 6H).

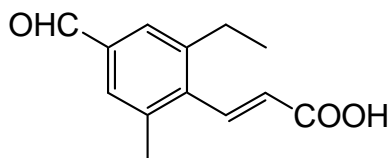
Aldehído 4



25 a) A una solución de ácido 3-(4-formil-2,6-dimetil-fenil)-acrílico (2,2 g, 10,8 mmol) y DIPEA (2,0 ml, 11,9 mmol) en etanol (80 ml), se agregó Pd/C (200 mg, 10 % de Pd, humedecido con 50 % de agua). La suspensión se agitó vigorosamente en atmósfera de 100 kPa de H₂ durante 1 hora. La mezcla se filtró sobre Celite y el filtrado se evaporó. El residuo se vertió sobre HCl acuoso 1 N/hielo y se extrajo con EA. El extracto orgánico se lavó 1 vez con HCl acuoso 1 N y una vez con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó para proporcionar ácido 3-(4-hidroximetil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (2,2 g) en forma de una resina de color amarillo pálido; CL-EM: t_R = 0,71 min.

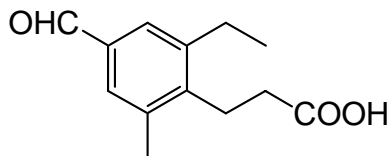
35 b) A una solución de ácido 3-(4-hidroximetil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (960 mg, 4,6 mmol) en ácido acético (20 ml), se agregó MnO₂ (1440 mg, 16,6 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4,5 horas antes de filtrarla. El filtrado se evaporó y el producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con DCM que contenía 8 % de metanol para proporcionar ácido 3-(4-formil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (800 mg) en forma de un sólido beis; CL-EM: t_R = 0,81 min; ¹H RMN (D₆-DMSO): δ 12,2 (s br, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 8H).

Aldehído 5



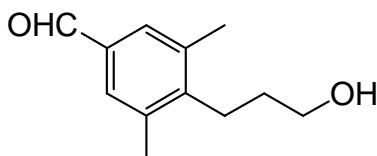
40 Se preparó ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-acrílico de manera análoga al Aldehído 3; CL-EM: t_R = 0,87 min; ¹H RMN (CDCl₃): δ 9,98 (s, 1H), 7,96 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,13 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,75 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Aldehído 6



5 Se preparó ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-propiónico de manera análoga al Aldehído 4 a partir del Aldehído 5; CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 9,93 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,11-3,04 (m, 2H), 2,75 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,56-2,50 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

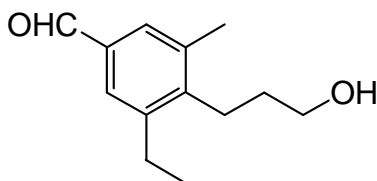
Aldehído 7



10 a) A una suspensión de LiAlH_4 (219 mg, 5,76 mmol) en THF (35 ml), se agregó gota a gota una solución del ácido 3-(4-hidroximetil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (1,0 g, 4,80 mmol, intermedio del Aldehído 4) en THF (10 ml). Al completar la adición, la suspensión se sometió a reflujo durante 2 horas. La suspensión se diluyó con THF (10 ml) y se agregó otra porción de LiAlH_4 (182 mg, 4,80 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante dos horas más, luego se enfrió en un baño de hielo. La reacción se inactivó cuidadosamente mediante agregado de una solución de NH_4Cl acuosa saturada (2 ml) seguido de HCl acuoso 2 N hasta que se formó una solución clara. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el disolvente del filtrado se evaporó para dejar 3-(4-hidroximetil-2,6-dimetil-fenil)-propan-1-ol (920 mg) en forma de un sólido cristalino incoloro; CL-EM: $t_R = 0,70$ min, $[\text{M}+1-\text{H}_2\text{O}]^+ = 177,20$.

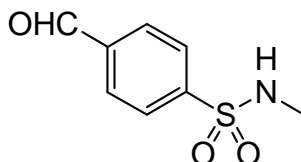
15 b) A una solución de 3-(4-hidroximetil-2,6-dimetil-fenil)-propan-1-ol (850 mg, 4,38 mmol) en etanol (20 ml), se agregó MnO_2 (1,14 g, 13,1 mmol) y la solución resultante se agitó a 85°C durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el disolvente del filtrado se evaporó. El producto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con DCM que contenía 3 % de metanol para proporcionar 4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetil-benzaldehído en forma de un sólido de color amarillo pálido; CL-EM: $t_R = 0,81$ min; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 9,89 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 3,76 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 1,80-1,68 (m, 2H).

Aldehído 8



25 Se preparó 3-etil-4-(3-hidroxi-propil)-5-metil-benzaldehído de manera análoga al Aldehído 7; CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 9,92 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,72 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,74 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Aldehído 9

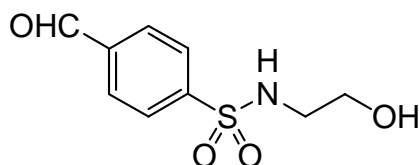


30 a) A una solución de ácido 4-clorosulfonilbenzoico (5,8 g, 25,2 mmol) en DCM (200 ml), se agregó una solución de metilamina (52,15 ml, 2 M en THF). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de evaporar el disolvente. El residuo se disolvió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EA. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó para proporcionar ácido 4-metilsulfamoiil-benzoico (3,77 g) en forma de un sólido blanco; CL-EM: $t_R = 0,64$ min.

b) A 0 °C, se agregó cuidadosamente un complejo de borano -THF (66,8 ml, 1 M en THF) a una solución de ácido 4-metilsulfamoil-benzoico (3,56 g, 16,5 mmol) en THF (90 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con HCl acuoso 1 N (175 ml). La mezcla se extrajo con EA y el extracto orgánico se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con DCM que contenía 5 % de metanol para proporcionar 4-hidroximetil-N-metil-bencensulfonamida (1,61 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t_R = 0,56 min, [M+1+CH₃CN]⁺ = 243,14.

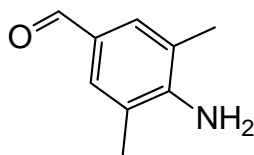
c) Una solución de 4-hidroximetil-N-metil-bencensulfonamida (1,61 g, 8,0 mmol) en DCM (50 ml) se agregó a una mezcla de MnO₂ (16,1 g, 167 mmol) en DCM (65 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se filtró sobre celite y el disolvente del filtrado se evaporó para proporcionar 4-formil-N-metil-bencensulfonamida (651 mg) en forma de un sólido blanco; CL-EM: t_R = 0,68 min; ¹H RMN (D₆-DMSO): δ 10,08 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,68 (s br, 1H), 2,42 (s, 3H).

Aldehído 10



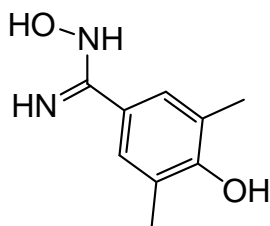
Se preparó 4-formil-N-(2-hidroxi-etil)-bencensulfonamida de manera análoga al Aldehído 9; CL-EM: t_R = 0,60 min; ¹H RMN (CDCl₃): δ 10,01 (s, 1H), 8,07-8,02 (m, 4H), 5,10 8t br, J = 5 Hz, 1H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H).

Aldehído 11



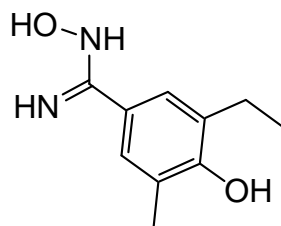
A una solución de 2,4,6-trimetilanilina (29,8 g, 0,22 mol) en dioxano (300 ml) se agregó DDQ (49,9 g, 0,22 mol). La suspensión de color castaño se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de filtrarla. El disolvente del filtrado se evaporó y el producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con hexano: EA 1:1 para proporcionar 4-amino-3,5-dimetil-benzaldehído (5,0 g) en forma de un sólido beis; CL-EM: t_R = 0,78 min, [M+1]⁺ = 150,26.

Hidroxiamidina 1



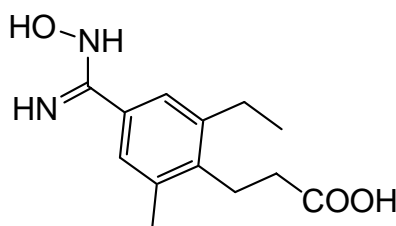
A metanol seco (190 ml) se agregó cuidadosamente terc-butolato de K (18,68 g, 166 mmol) seguido de clorhidrato de hidroxilamina (9,92 g, 143 mmol). La suspensión se agitó durante 30 minutos antes de agregar 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo (7,00 g, 147 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 32 horas, luego la suspensión se diluyó mediante agregado de HCl acuoso 2 N. La solución se extrajo dos veces con DCM (100 ml). La capa acuosa se basificó (pH 9) mediante agregado de NaHCO₃ sólido y se extrajo cinco veces con DCM seguido de 4 veces con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamidina (7,9 g) en forma de un sólido incoloro; CL-EM: t_R = 0,62 min, [M+1]⁺ = 181,14.

Hidroxiamidina 2



Se preparó 3-etil-4,5-dihidroxi-6-metil-benzamidina a partir de 2-etil-6-metil-fenol, que se puede obtener comercialmente, siguiendo los procedimientos de la bibliografía (G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, *J. Med. Chem.* 41 (1998) 1846-1854; A. K. Chakraborti, G. Kaur, *Tetrahedron* 55 (1999) 13265-13268; E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* 2003, 899-905); CL-EM: $t_R = 0,55$ min; 1H RMN (D_6 -DMSO): δ 9,25 (s br, 1H), 7,21 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,55 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Hidroxiamidina 3



a) A una solución enfriada con hielo de 5-etil-4-hidroxi-3-metilbenzaldehído (10,0 g, 60,9 mmol, Aldehído 1) en DCM (50 ml) y piridina (15 ml), se agregó anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (18,9 g, 67 mmol) en un período de 20 minutos. Después de completar la adición, se extrajo el baño de hielo y la reacción se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (150 ml), se lavó tres veces con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice eluyendo con heptano: EA 9:1 para proporcionar éster 2-etil-4-formil-6-metil-fenílico de ácido trifluorometanosulfónico (10,75 g) en forma de un aceite amarillo pálido; CL-EM: $t_R = 1,07$ min; 1H RMN ($CDCl_3$): (9,98 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 2,85 (q, J = 10,1 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,30 (t, J = 10,2 Hz, 3H).

b) A una solución agitada del triflato anterior (10,7 g, 36,1 mmol) en DMF seco (75 ml) se agregó consecutivamente trietilamina (7,3 g, 72,2 mmol), acrilato de metilo (31,1 g, 361 mmol), DPPP (819 mg, 1,99 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (405 mg, 1,81 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 115 °C durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (350 ml) y se lavó dos veces con HCl acuoso 1 N y una vez con una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada. El extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice eluyendo con heptano: EA 19:1 para proporcionar éster metílico de ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-acrílico (5,93 g) en forma de un líquido incoloro; CL-EM: $t_R = 0,99$ minutos.

c) Una suspensión de éster metílico de ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-acrílico (5,93g, 25,53 mmol) en metanol (140 ml) y NaOH acuoso 2 N (45 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El metanol se evaporó y la solución acuosa se extrajo dos veces con DCM. La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso al 37 %. El precipitado que se formó se recogió, se lavó con agua y se secó. El producto se purificó adicionalmente por recristalización a partir de EA (100 ml) para proporcionar ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-acrílico (4,2 g) en forma de cristales amarillos; CL-EM: $t_R = 0,87$ min.

d) A una solución de ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-acrílico (2,75 g, 12,6 mmol) y DIPEA (1,8 g, 13,8 mmol) en etanol (80 ml), se agregó Pd/C (275 mg, 10 % de Pd, humedecido con 50 % de agua). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente en 1 atmósfera (101 kPa) de H_2 . El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EA, se lavó con HCl acuoso 2 N, seguido de HCl acuoso 1 N y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó para proporcionar ácido 3-(2-etil-4-hidroxi-6-metil-fenil)-propiónico (2,8 g) en forma de un sólido blanco; CL-EM: $t_R = 0,76$ min.

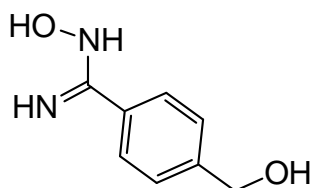
e) Una solución de ácido 3-(2-etil-4-hidroxi-6-metil-fenil)-propiónico (2,8 g, 12,6 mmol) en ácido acético (50 ml) se trató con MnO_2 (3,9 g, 45,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con DCM para proporcionar ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-propiónico (1,76 g) en forma de un sólido beis; CL-EM: $t_R = 0,86$ min.

f) Una solución de ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-propiónico (1,67 g, 7,58 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (780 mg, 11,36 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona se calentó a 80 °C durante 30 minutos en un microondas (300 W, enfriamiento activo durante la irradiación). La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar ácido 3-(4-ciano-2-

etil-6-metil-fenil)-propiónico (1,55 g) en forma de un sólido beis; CL-EM: $t_R = 0,89$ min. ^1H RMN ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): (12,25 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,35-2,30 (m, 5H), 1,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

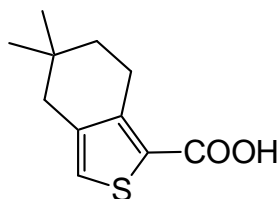
5 g) Terc-butóxido de potasio (2,71 g, 24,1 mmol) se disolvió cuidadosamente en metanol (25 ml). A esta solución se agregó clorhidrato de hidroxilamina (1,44 g, 20,7 mmol) seguido de ácido 3-(4-ciano-2-etil-6-metil-fenil)-propiónico (1,50 g, 6,90 mmol) disuelto en metanol (7,5 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 8 horas y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en HCl acuoso 2 N y se extrajo con EA. El pH de la fase acuosa se ajustó al pH 5 mediante agregado de NaHCO_3 acuoso saturado y la mezcla se extrajo tres veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se evaporaron y secaron para proporcionar ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico (1,4 g) en forma de un sólido blanco; CL-EM: $t_R = 0,60$ min, $[\text{M}+1]^+ = 251,17$.

Hidroxiamidina 4



15 Una mezcla de 4-hidroxiacetilbenzocitrilo (5,0 g, 37,6 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (2,87 g, 41,3 mmol) y NaHCO_3 (4,10 g, 48,8 mmol) en metanol (200 ml) se sometió a reflujo durante 20 horas, se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó para proporcionar N-hidroxi-4-hidroxiacetil-benzamida (7,1 g) en forma de un sólido blanco; CL-EM: $t_R = 0,22$ min.

Ejemplo A



20 a) A una solución de 4,4-dimetil-ciclohex-2-enona (50 g, 403 mmol) en EA (230 ml) se agregó una suspensión de Pd/C (2,5 g, 10 % de Pd) en EA. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en atmósfera de 100 kPa de H_2 . El catalizador se separó por filtración y el disolvente del filtrado se evaporó cuidadosamente para proporcionar 4,4-dimetil-ciclohexanona (50 g) en forma de un aceite incoloro que cristalizó lentamente; ^1H RMN (CDCl_3): δ 2,34 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H), 1,66 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H), 1,09 (s, 6H).

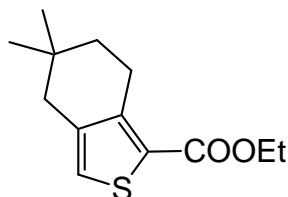
25 b) A una solución enfriada con hielo de terc-butolato de K (24,5 g, 109 mmol, solución al 50 % en terc-butanol) en THF (700 ml) se agregó lentamente formiato de etilo (120 ml, 123 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de agregar una solución de 4,4-dimetil-ciclohexanona (50 g, 396 mmol) en formiato de etilo (50 ml) y THF (70 ml), en un período de 20 minutos. Después de completar la adición, se prosiguió con la agitación a 15-20 °C durante 30 minutos. La suspensión de color naranja se vertió sobre una solución de ácido cítrico acuoso al 10 % (200 ml) y salmuera (200 ml) y se extrajo con EA (2x200 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con NaOH acuoso 0,2 N y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y evaporaron hasta sequedad para proporcionar 5,5-dimetil-2-oxo-ciclohexancarbaldehído (52 g) en forma de un aceite amarillo; CL-EM: $t_R = 0,89$ min, $[\text{M}+1+\text{CH}_3\text{CN}]^+ = 196,15$.

30 c) A una solución de 5,5-dimetil-2-oxo-ciclohexancarbaldehído (51 g, 331 mmol) en cloroformo (250 ml), se agregó rápidamente cloruro de oxalilo (40 ml, 465 mmol). Después de agitar durante 3-4 minutos se agregó hielo seguido de NaOH acuoso 2N (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo una vez más con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se extrajo al vacío para proporcionar 2-clorometileno-4,4-dimetil-ciclohexanona (50 g) en forma de un aceite de color castaño; CL-EM: $t_R = 0,96$ min.

35 d) A una parte (300 ml) de una solución de sodio recientemente preparada (21 g, 875 mmol) en etanol (500 ml), se agregó éster etílico de ácido mercaptoacético (50 ml). La solución resultante se agregó en un período de 10 minutos a una solución de 2-clorometileno-4,4-dimetil-ciclohexanona (50 g, 290 mmol) en THF (170 ml). La mezcla se calienta a (50 °C). Una vez completada la adición, la parte remanente de la solución recientemente preparada de sodio en etanol (200 ml) se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de agregar una solución LiOH acuosa 1 N (300 ml). La solución se sometió a reflujo durante 3 horas, luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El THF y el etanol se extrajeron a presión reducida y la solución

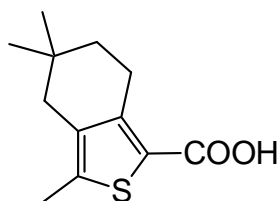
5 oscura remanente se extrajo con heptano/EA 3:1 (2x200 ml). La fase acuosa se acidificó mediante agregado de ácido cítrico (30 g) y HCl acuoso 2 N (200 ml) y luego se extrajo tres veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron tres veces con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El aceite resultante de color castaño oscuro se disolvió en acetonitrilo a 60 °C y cristalizó a 5 °C. Los cristales se recogieron, se lavaron con acetonitrilo y se secaron para proporcionar ácido 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (31 g) en forma de un polvo ligeramente gris; CL-EM: t_R = 0,95 minutos, [M+1+CH₃CN]⁺ = 252,18; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,15 (s, 1H), 3,05 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 2H), 1,58 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplo B



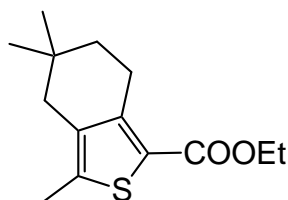
10 El **ejemplo B** se obtuvo siguiendo los procedimientos descritos en el **ejemplo A**, omitiendo la hidrólisis final con LiOH acuoso en la etapa d). La purificación MPLC del aceite negro obtenido después de la elaboración proporciona éster etílico de ácido 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico en forma de un aceite de color castaño; CL-EM: t_R = 1,10 minutos, [M+1]⁺ = 239,12; ¹H RMN (CD₃OD): δ 7,20 (s, 1H), 4,24 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,57 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo C



20 A -78 °C, una solución de ácido 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (5 g, 23,8 mmol) en THF se trató con terc-butillitio (41 ml, 1,5 M en pentano). La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos antes de agregar gota a gota yoduro de metilo (17,1 g, 120 mmol). La agitación se continuó a -78 °C durante 30 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con agua (400 ml), se acidificó con una solución de ácido cítrico acuosa al 10 % y se extrajo tres veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El sólido remanente se suspendió en heptano/éter dietílico, se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar ácido 3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (4,01 g) en forma de un polvo beis; CL-EM: t_R = 0,97 minutos, [M+1] = 225,13; ¹H RMN (D₆-DEMO): δ 12,49 (s br, 1H), 2,87 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,26 (s, 5H), 1,45 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo D



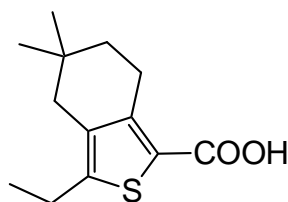
30 a) A una suspensión de NaH (2,88 g, dispersión al 60 % en aceite mineral, 60 mmol) en tolueno (25 ml), se agregó EA (6,5 ml, 66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de agregar una solución de 4,4-dimetil-ciclohexanona (2,52 g, 20 mmol) en EA (6 ml). La mezcla se calentó a 55 °C momento en el cual se inicia una reacción vigorosa. La suspensión de color blanco a grisáceo se convierte en naranja y se aclara. La solución clara se vierte sobre hielo/agua y se extrae con EA. La fase acuosa se acidifica a pH 4-5 y se extrae una vez más con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina al vacío para proporcionar 2-acetil-4,4-dimetil-ciclohexanona (2,00 g) en forma de un aceite de color amarillo; ¹H RMN (CDCl₃): δ 2,35 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,12 (s, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,98 (s, 6H).

35 b) A 0 °C, una solución de 2-acetil-4,4-dimetil-ciclohexanona (5,00 g, 29,7 mmol) en cloroformo (15 ml) se trata con cloruro de oxalilo (7,54 g, 59,4 mmol). La mezcla se calienta a 60 °C y se agita durante 15 minutos antes de verterla

en agua. La fase orgánica se separa, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se evapora hasta sequedad para proporcionar la 2-(1-cloro-etiliden)-4,4-dimetil-ciclohexanona cruda (3,2 g, que contiene regio-isómero) en forma de un aceite de color castaño, CL-EM: $t_R = 1,00$ minutos.

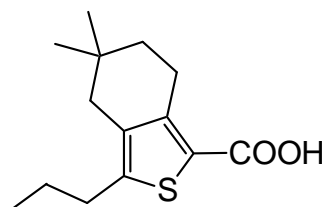
- 5 c) A una mezcla de NaOEt (10 ml de una solución 2,5 M en etanol, 25 mmol) en THF (10 ml) se agrega éster etílico de ácido mercaptoacético (3,09 g, 25,7 mmol) seguido de una solución de la 2-(1-cloro-etiliden)-4,4-dimetil-ciclohexanona anterior (3,2 g, 17,14 mmol). La solución resultante se agita a 60°C durante 45 minutos. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EA. El extracto orgánico se seca sobre Na_2SO_4 , se evapora y purifica por CC sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/tolueno y luego heptano/EA para proporcionar éster etílico de ácido 3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico (3,1 g) en forma de un aceite de color castaño que contiene regio-isómero éster etílico de ácido 3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico. Se purifica una muestra analítica mediante HPLC preparativa, para proporcionar éster etílico ácido de 3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico en forma de un aceite incoloro; CL-EM: $t_R = 1,13$ minutos, $[M+1] = 252,99$; ^1H RMN (CDCl_3): δ 4,29 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 2H), 1,52 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (s, 6H).

15 **Ejemplo E**



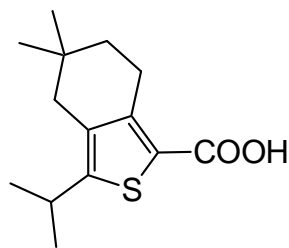
- 20 A una solución enfriada (-78°C) de ácido 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (960 mg, 4,57 mmol) en THF (19 ml), se agrega terc-butillitio (8 ml, solución 1,5 M en pentano). La mezcla se agita a -78°C durante 10 minutos antes de agregar yoduro de etilo (3,80 g, 24,37 mmol). La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 3 horas. Se agrega agua/metanol 1:1 (8 ml) seguido de una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y la mezcla se extrae con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan. El sólido remanente se suspende en acetonitrilo (6 ml), se calienta a 60°C , se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se seca para proporcionar ácido 3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (640 mg) en forma de un sólido ligeramente beis; CL-EM: $t_R = 1,01$ minutos, $[M+1+\text{CH}_3\text{CN}] = 280,10$.

25 **Ejemplo F**



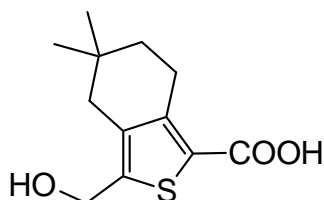
- 30 A solución enfriada (-75°C) de ácido 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (2,0 g, 9,51 mmol) en THF (40 ml) se agregó lentamente terc-butillitio (15 ml, 1,5 N en pentano) La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos antes de agregar yoduro de n-propilo (5,22 g, 30,7 mmol). La agitación se continuó a -78°C durante 45 minutos antes de inactivar la reacción añadiendo agua/metanol 1:1 (10 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se diluyó con terc-butil metílico y una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico. La mezcla se extrajo dos veces con EA, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar ácido 5,5-dimetil-3-propil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (200 mg) en forma de una resina incolora; CL-EM: $t_R = 1,04$ minutos, $[M+1] = 253,31$; ^1H RMN (CDCl_3): δ 2,98 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,36 (s br, 1H), 2,26 (s, 2H), 1,63 (hex, J = 7,6 Hz, 2H), 1,51 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,95 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo G



5 A una solución enfriada (-78 °C) de ácido 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (2,00 g, 9,51 mmol) en THF (35 ml), se agregó terc-butillitio (16 ml, solución 1,5 M en pentano). La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos antes de agregar yoduro de isopropilo (7,60 g, 48,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas, luego a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con DCM/TBME 20:1 seguido de HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-isopropil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (500 mg) en forma de un sólido blanco; CL-EM: t_R = 1,04 minutos, [M+1+CH₃CN] = 294,16

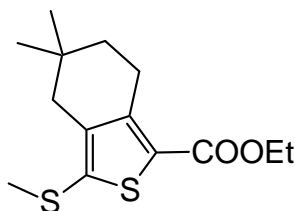
10 Ejemplo H



15 a) A una solución enfriada (-78 °C) de ácido 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (2,00 g, 9,51 mmol) en THF (40 ml), se agregó terc-butillitio (15,8 ml, 1,5 M en pentano). La mezcla se agitó a -30 °C durante 30 minutos y se enfrió nuevamente a -78 °C antes de agregar DMF (2 ml, 27,4 mmol). Se continuó la agitación durante 5 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y evaporaron para proporcionar ácido 3-formil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (2,30 g) en forma de una espuma de color castaño, CL-EM: t_R = 0,92 minutos, [M+1+CH₃CN] = 280,22; ¹H RMN (CDCl₃): δ 10,06 (s, 1H), 4,02 (s br, 1H), 3,06 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,84 (s, 2H), 1,63 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,03 (s, 6H).

20 b) A una solución de ácido 3-formil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (2,38 g, 10 mmol) en metanol (20 ml) se agregó en porciones NaBH₄ (756 mg, 20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se diluyó con ácido cítrico acuoso al 10 % y salmuera y se extrajo con TBME. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar ácido 3-hidroximetil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (2,30 g) en forma de una espuma beis. CL-EM: t_R = 0,83 minutos, [M+1] = 241,22; ¹H RMN (CDCl₃): δ 4,69 (s, 2H), 3,00 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 2H), 1,50 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,94 (s, 6H).

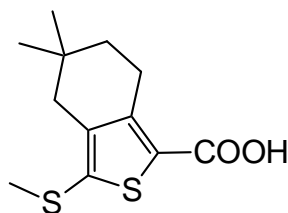
Ejemplo I



30 a) A una suspensión de terc-butilato de K (2,38 g, 25,2 mmol) en THF (20 ml), se agregó en porciones éster etílico de ácido 3-metilsulfonil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (2,64 g, 9,77 mmol). A la mezcla de color violeta oscuro se agregó lentamente una solución de yoduro de metilo (3,56 g, 25,1 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas antes de agregar otra porción de yoduro de metilo (1,03 g, 7,23 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas más, luego se diluyó con éter dietílico y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se seco sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 5:1 para proporcionar éster etílico de ácido 5,5-dimetil-3-metilsulfanil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (539 mg) en forma de una resina de color beis; CL-EM: t_R = 1,07 minutos, [M+1] = 299,10; ¹H RMN (CDCl₃): δ 4,33 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,90 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20 (s, 6H).

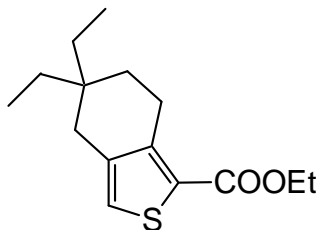
b) A una suspensión de ZnI_2 anhidro (647 mg, 2,03 mmol) y $Na(BH_3CN)$ (117 mg, 1,86 mmol) en DCM (5 ml), se le agregó una solución de éster etílico de ácido 5,5-dimetil-3-metilsulfanil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (539 mg, 1,81 mmol) en DCM (5 ml). La suspensión de color amarillo se sometió a reflujo durante la noche antes de agregar otra porción de ZnI_2 (100 mg, 0,314 mmol) y $Na(BH_3CN)$ (26 mg, 0,419 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 24 horas más. La mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se extrajo a presión reducida para proporcionar éster etílico de ácido 5,5-dimetil-3-metilsulfanil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico en forma de una resina beis; CL-EM: $t_R = 1,15$ minutos, $[M+1] = 285,2$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 4,30 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,54 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplo K



Una solución de éster etílico de ácido 5,5-dimetil-3-metilsulfanil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (458 mg, 1,61 mmol) y $LiOH \cdot H_2O$ (696 mg, 16,6 mmol) en etanol (5 ml), THF (3 ml) y agua (0,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con $KHSO_4$ acuoso y se extrajo con DCM. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se extrajo al vacío para proporcionar ácido 5,5-dimetil-3-metilsulfanil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (546 mg) en forma de un sólido beis; CL-EM: $t_R = 1,00$ minutos, $[M+1] = 257,6$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 2,98 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 1,55 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,98 (s, 6H).

Ejemplo L

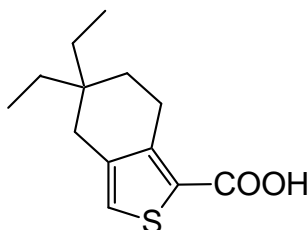


a) Una mezcla de 2-etilbutanal (12,3 ml, 100 mmol), metilvinilcetona (5,6 ml, 67,3 mmol) y H_2SO_4 (0,07 ml) se agitó a 40 °C durante la noche. Se agregó otra porción de metilvinilcetona (5,6 ml, 67,3 mmol) y H_2SO_4 y se continuó la agitación a 40 °C durante 2 días. La solución de color amarillo se diluyó con cloroformo y el disolvente se extrajo nuevamente a presión reducida. El producto bruto se purificó por destilación al vacío para proporcionar 4,4-diethylciclohex-2-enona (10,7 g) en forma de un aceite incoloro; K_{p11} mbar (1,1 kPa) = 88 °C; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,71 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,42 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,84 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,57-1,40 (m, 4H), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

b) Una solución de 4,4-diethylciclohex-2-enona (10,7 g, 70,5 mmol) en EA (400 ml) se trató con Pd/C (1,0 g, 10 % Pd). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas en atmósfera de 100 kPa de H_2 . La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar 4,4-diethylciclohexanona (11,7 g) en forma de un sólido incoloro; 1H RMN (CD_3OD): δ 2,32 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 1,66 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 1,48 (q, J = 7,6 Hz, 4H), 0,88 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

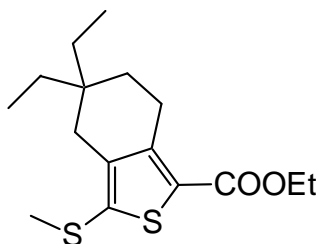
c) A una suspensión de terc-butolato de K (9,19 g, 81,9 mmol) en THF (250 ml), se agregó lentamente formiato de etilo (24,8 ml, 260 mmol). A la mezcla ligeramente turbia se agregó una solución de 4,4-diethylciclohexanona (11,5 g, 74,4 mmol) en formiato de etilo (14 ml, 150 mmol). La mezcla se calentó, y luego se enfrió con un baño de hielo. La suspensión de color rojo oscuro a castaño se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de agregar ácido cítrico acuoso al 10 %. La mezcla se extrajo con DCM y el extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El aceite color castaño se disolvió en cloroformo (150 ml) y se trató con cloruro de oxalilo (11,3 g, 89,1 mmol). Una vez interrumpido el desprendimiento de gas, la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución oscura se lavó con NaOH acuoso 2 N, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dejar un aceite negro. (11,2 g). Se agregó una solución de este aceite en THF (60 ml) a una solución fría (3 °C) de NaOEt (11,4 g, 167 mmol) y éster etílico de ácido mercaptoacético (10,0 g, 83,6 mmol) en etanol (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de agregar otra porción de NaOEt (5,69 g, 83,6 mmol). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas y a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con HCl acuoso 2 N y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el

disolvente se extrajo al vacío para proporcionar éster etílico de ácido 5,5-dietil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico bruto (14,2 g) en forma de un aceite de color castaño; CL-EM: $t_R = 1,16$ minutos. **Ejemplo M**



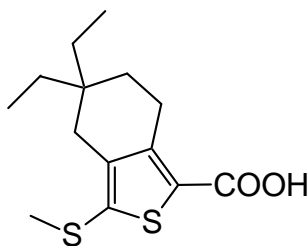
5 Una solución de éster etílico de ácido 5,5-dietil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (14,2 g, 53,38 mmol) en etanol (250 ml) y LiOH acuoso 2 N (250 ml) se agitó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con NaOH acuoso 1 N y se extrajo con éter dietílico. La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl acuoso 2 N y se extrajo con DCM. Los extractos de DCM combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y el disolvente se extrajo al vacío. El producto bruto (11,3 g) se purificó por MPLC sobre Rp-C_{18} gel de sílice para proporcionar ácido 5,5-dietil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (2,93 g) en forma de un aceite de color castaño; CL-EM: $t_R = 1,01$ minutos, $[\text{M}+1+\text{CH}_3\text{CN}] = 280,19$; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 7,12 (s, 1H), 2,99 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,59 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,40-1,20 (m, 4H), 0,84-0,74 (m, 6H).

Ejemplo N



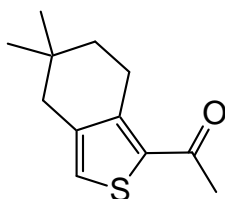
15 Se preparó éster etílico de ácido 5,5-dietil-3-metilsulfanil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico a partir de éster etílico de ácido 3-metilsulfanil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico de manera análoga al procedimiento que se da en el **ejemplo J**; CL-EM: $t_R = 1,20$ minutos, $[\text{M}+1] = 313,1$; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 4,30 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,32 (s, 2H), 1,54 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,40-1,25 (m, 7H), 0,82 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

Ejemplo O



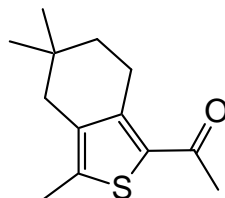
20 Éster etílico de ácido 5,5-dietil-3-metilsulfanil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico se trató con LiOH tal como se describió en el **ejemplo K** para proporcionar ácido 5,5-dietil-3-metilsulfanil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,06$ minutos, $[\text{M}+1] = 285,0$; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 2,96 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (s, 2H), 1,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,37-1,20 (m, 4H), 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 6H).

Ejemplo P



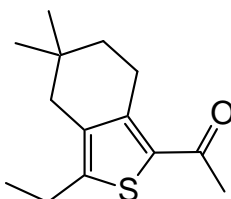
5 A una solución de ácido 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (1051 mg, 5,0 mmol) en éter dietílico (15 ml) y THF (8 ml), se agregó metilítio (7 ml de una solución 1,6 M en éter dietílico). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de inactivar la reacción con etanol. La mezcla se diluyó con ácido cítrico acuoso al 10 % y se extrajo con TBME. El extracto orgánico se lavó tres veces con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar 1-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (1,0 g) en forma de un aceite de color castaño; CL-EM: t_R = 1,03 minutos, [M+1] = 209,07.

Ejemplo Q



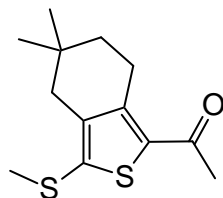
10 A una suspensión de ácido 3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (4,10 g, 18,28 mmol) en éter dietílico (300 ml), se agregó lentamente a temperatura ambiente metilítio (23 ml, solución 1,6 M en éter dietílico). La mezcla de reacción se tornó clara, amarilla y se calentó ligeramente (26 °C), y se agitó durante 15 minutos antes de inactivarla con agua. La capa orgánica se separó, se lavó una vez más con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 para proporcionar 1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (2,80 g) en forma de sólido cristalino amarillo; CL-EM: t_R = 1,06 minutos, [M+1] = 223,17; ¹H RMN (CDCl₃): δ 3,00 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 2H), 1,51 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo R



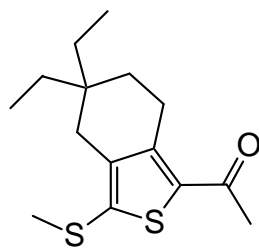
20 A una solución de ácido 3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (2,10 g, 8,81 mmol) en éter dietílico (100 ml), se agregó a temperatura ambiente una solución de metilítio (11 ml, solución 1,6 M en éter dietílico). La solución de color amarillo pálido se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de agregar otra porción de metilítio (2 ml). La agitación se continuó durante 15 minutos, se agregó una porción más de metilítio (1 ml), y la mezcla se agitó nuevamente durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua. La capa orgánica se separó, se lavó una vez más con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano: EA 7:3 para proporcionar 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (1,65 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido; CL-EM: t_R = 1,00 minutos, [M+1] = 237,15; ¹H RMN (CDCl₃): δ 3,03 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,73 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,31 (s, 2H), 1,55 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplo S



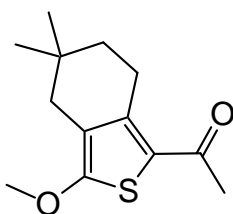
30 A una solución de ácido 5,5-dimetil-3-metilsulfanil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (508 mg, 1,98 mmol) en éter dietílico (20 ml), se agregó a temperatura ambiente una solución de metilítio (1,1 ml, 1,6 M en éter dietílico). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de agregar otra porción de metilítio (0,25 ml). Se continuó la agitación durante 2 horas. La reacción se inactivó por adición de una solución acuosa 1 N de K₂HPO₄. La mezcla se diluyó con éter dietílico, se lavó con NaOH acuoso 1 N, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar 1-(5,5-dimetil-3-metilsulfanil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (214 mg) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM: t_R = 1,09 minutos, [M+1] = 255,1.

Ejemplo T



5 A una solución de ácido 5,5-dietil-3-metilsulfanil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (669 mg, 2,35 mmol) en éter dietílico (20 ml), se agregó a temperatura ambiente una solución de metililitio (2,6 ml, 1,6 M en éter dietílico). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con éter dietílico, se lavó con una solución acuosa 1 N de K_2HPO_4 seguido de NaOH acuoso 1 N, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para proporcionar 1-(5,5-dietil-3-metilsulfanil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (458 mg) en forma de un aceite de color amarillo, CL-EM: $t_R = 1,15$ minutos, $[M+1] = 283,1$; 1H RMN($CDCl_3$): δ 2,96 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (s, 2H), 1,56 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,35-1,20 (m, 4H), 0,83 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

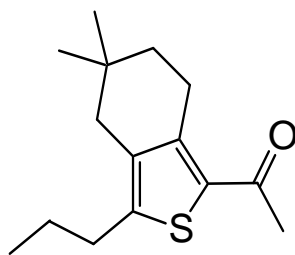
Ejemplo U



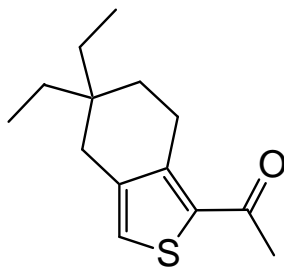
10 a) A una solución de éster etílico de ácido 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo [c]tiofen-1-carboxílico (715 mg, 3,0 mmol) en ácido acético (5 ml), se agregó lentamente a temperatura ambiente bromo (480 mg, 3,0 mmol). Después de completar la adición, la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 4 horas. La reacción se inactivó agregando NaOH acuoso 1 N y la mezcla se extrajo con DCM (3x50 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron para proporcionar éster etílico de ácido 3-bromo-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico bruto (774 mg) en forma de un aceite de color castaño; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 4,27 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,26 8s, 2H), 1,51 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,33 8t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,95 (s, 6H).

15 b) Una mezcla de éster etílico de ácido 3-bromo-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico bruto (774 mg, 2,44 mmol), CuO (99 mg, 1,25 mmol) y NaOMe (540 mg, 10 mmol) en metanol (3 ml) se sometió a reflujo durante 76 horas. La mezcla se diluyó con éter (75 ml) y se extrajo con NaOH acuoso 1 N (2 x 30 ml). Los extractos acuosos se acidificaron con HCl acuoso 2 N (75 ml) y se extrajeron con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron para proporcionar ácido 3-metoxi-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (262 mg) bruto. Este material se disolvió en éter dietílico seco (10 ml) y se agregó lentamente a temperatura ambiente metililitio (0,7 ml, 1,6 N en éter dietílico). Después de 15 minutos, la mezcla se diluyó con éter dietílico (50 ml), se extrajo con NaOH acuoso 1 N (2 x 5 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano/EA para proporcionar 1-(3-metoxi-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (44 mg) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM: $t_R = 1,03$ minutos, $[M+1] = 239,30$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 3,96 (s, 3H), 2,98 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (s, 2H), 1,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,95 (s, 6H).

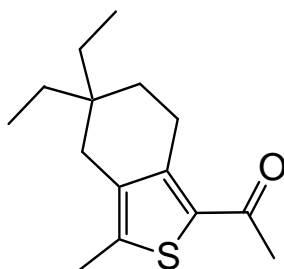
30 Ejemplo V



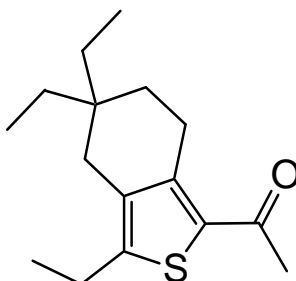
35 1-(5,5-Dimetil-3-propil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona se preparó de manera análoga al **ejemplo R** del **ejemplo F**; CL-EM: $t_R = 1,13$ minutos, $[M+1] = 251,25$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 3,03 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 2H), 1,65 (hept, J = 7,0 Hz, 2H), 1,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo W

1-(5,5-Diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona se preparó de manera análoga al **ejemplo R** del **ejemplo M**; CL-EM: $t_R = 1,09$ minutos, $[M+1+CH_3CN] = 278,22$.

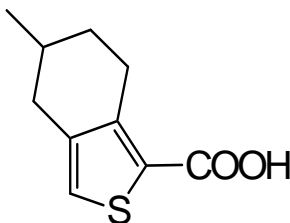
5 **Ejemplo X**

1-(5,5-Diethyl-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona se preparó del **ejemplo M** de manera análoga con los procedimientos que se han dado para el **ejemplo C** y el **ejemplo Q**; CL-EM: $t_R = 1,03$ minutos, $[M+1+CH_3CN] = 294,27$.

10 **Ejemplo Y**

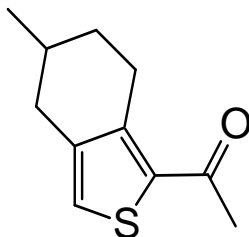
1-(3,5,5-Trietil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona se preparó a partir del **ejemplo M** de manera análoga a los procedimientos que se han dado para el **ejemplo E** y el **ejemplo R**; CL-EM: $t_R = 1,16$ minutos, $[M+1] = 265,24$; 1H RMN (CD_3OD): δ 2,94 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,75 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,33 (s, 2H), 1,58 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,40-1,20 (m, 4H), 0,84 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H).

15

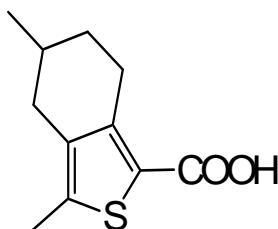
Ejemplo Z

Ácido 5-Metil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico se preparó a partir de 4-metilciclohexanona siguiendo el procedimiento que se ha dado en el **ejemplo A**; CL-EM: $t_R = 0,92$ minutos; 1H RMN (CD_3OD): δ 7,18 (s, 1H), 3,25 (dd, $J = 2,9, 5,8$ Hz, 1H), 2,86-2,70 (m, 2H), 2,22 (dd, $J = 10,6, 15,8$ Hz, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,34 (ddt, $J_d = 5,9, 13,5$ Hz, $J_t = 11,1$ Hz, 1H), 1,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

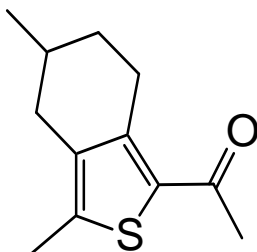
20

Ejemplo AA

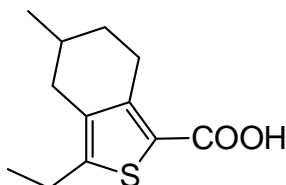
5 El tratamiento del **ejemplo Z** con MeLi de manera análoga al procedimiento descrito para el **ejemplo P** proporcionó 1-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c] tiofen-1-il)-etanona; CL-EM: $t_R = 1,00$ minutos, $[M+1]^+ = 195,23$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 7,07 (s, 1H), 3,30 (ddd, $J = 2,9, 5,8, 18,8$ Hz, 1H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,49(s, 3H), 2,25 (dd, $J = 10,6, 15,8$ Hz, 1H), 1,95-1,70 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Ejemplo AB

10 La alquilación del **ejemplo Z** con yoduro de metilo siguiendo el procedimiento descrito durante **ejemplo C** proporciona ácido 3,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico; CL-EM: $t_R = 0,95$ minutos, $[M+1+CH_3CN]^+ = 252,20$.

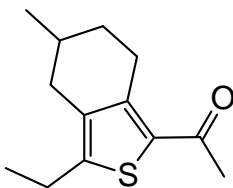
Ejemplo AC

15 El tratamiento del **ejemplo AB** con MeLi de manera análoga al procedimiento descrito para el **ejemplo P** proporciona 1-(3,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona; CL-EM: $t_R = 1,03$ minutos, $[M+1]^+ = 209,11$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 3,30 (ddd, $J = 2,9, 5,3, 18,8$ Hz, 1H), 2,90-2,63 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,03 (dd, $J = 10,6, 15,8$ Hz, 1H), 1,92-1,68 (m, 2H), 1,36-1,20 (m, 1H), 1,07 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Ejemplo AD

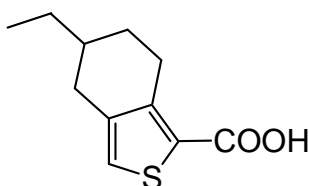
20 La alquilación del **ejemplo Z** con yoduro de etilo siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo E** proporciona ácido 3-etil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico; CL-EM: $t_R = 0,99$ minutos, $[M+1+CH_3CN]^+ = 266,34$.

Ejemplo AE



El tratamiento del **ejemplo AD** con MeLi de manera análoga al procedimiento descrito para el **ejemplo P** proporciona 1-(3-etil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona. CL-EM: $t_R = 1,06$ minutos, $[M+1]^+ = 223,16$.

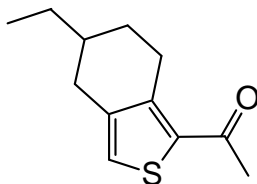
5 **Ejemplo AF**



Se preparó ácido 5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico a partir de 4-etilciclohexanona siguiendo los procedimientos que se dan en el **ejemplo A**; $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: δ 7,16 (s, 1H), 3,34 (ddd, $J = 3,5, 5,3, 18,8$ Hz, 1H), 2,91-2,72 (m, 2H), 2,26 (dd, $J = 10,6, 15,8$ Hz, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,64-1,50 (m, 1H), 1,48-1,22 (m, 3H), 0,97 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

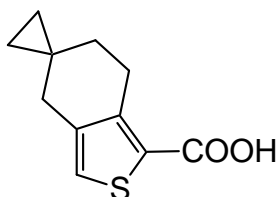
10

Ejemplo AG



El tratamiento del **ejemplo AF** con MeLi de manera análoga al procedimiento descrito para el **ejemplo P** proporciona 1-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona; CL-EM: $t_R = 1,04$ min, $[M+1]^+ = 209,18$.

15 **Ejemplo AH**



a) A una solución de 8-metilen-1,4-dioxa-espiro[4.5]decano (6,0 g, 39 mmol, preparado de acuerdo con un procedimiento de la bibliografía (K.C. Nicolaou, R. L. Magolda, D. A. Claremon, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 1404-1409)) en tolueno (10 ml), se agregó a -40 hasta -20 °C una solución de dietil cinc (100 ml, 1 M en hexano). La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de agregar gota a gota diyodoetano (53,6 g, 200 mmol) en un período de 20 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de NH_4Cl enfriada con hielo y se extrajo dos veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado y agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente del filtrado se evaporó para proporcionar 7,10-dioxo-diespiro[2.2.4.2]dodecano (12,35 g) en forma de un líquido incoloro que contenía aproximadamente un 20 % de tolueno (producto volátil).

20

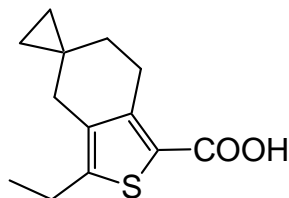
25

b) Una solución de 7,10-dioxo-diespiro[2.2.4.2]dodecano (6,25 g, aproximadamente 29 mmol) en THF (25 ml), agua (20 ml) y TFA (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó mediante agregado de NaOH acuoso 2N y una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente del filtrado se extrajo para proporcionar espiro[2.5]octan-6-ona (5,0 g) en forma de un aceite incoloro que contenía residuos de tolueno (producto volátil). $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: δ 2,14 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H), 1,40 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H), 0,21 (s, 4H).

30

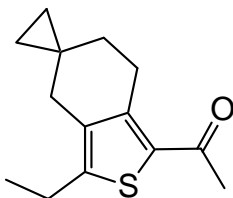
c) Se preparó ácido 5,5-etilen-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico mediante formilación, cloración y ciclización de la espiro[2.5]octan-6-ona siguiendo las etapas b), c) y d) descritas en el **ejemplo A**; CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 6,70 (s, 1H), 2,75 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,50 (s br, 1H), 2,21 (s, 2H), 1,23 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 0,10-0,00 (m, 4H).

5 **Ejemplo AI**



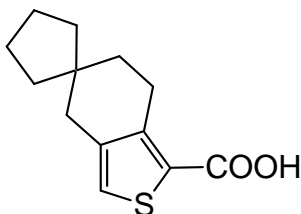
La alquilación del **ejemplo AH** con yoduro de etilo siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo E** proporciona ácido 3-etil-5,5-etilen-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico; CL-EM: $t_R = 0,99$ min, $[\text{M}+1]^+ = 237,16$.

10 **Ejemplo AJ**



Se preparó una 1-(3-etil-5,5-etilen-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona mediante el tratamiento del **ejemplo AI** con MeLi siguiendo el procedimiento que se indica en el **ejemplo P**; CL-EM: $t_R = 1,07$ min, $[\text{M}+1]^+ = 235,22$.

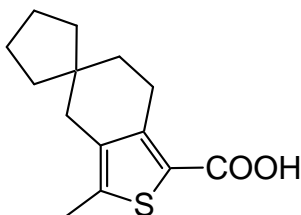
Ejemplo AK



15 a) A una solución de espiro[4.5]dec-6-en-8-ona (1,58 g, 10,5 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía (N. R. Natale, R. O. Hutchins, *Org. Prep. Proc. Int.* 9 (1977) 103-108)) en EA (12 ml), se agregó Pd/C (75 mg, 10 % de Pd). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de 100 kPa de H_2 durante 90 minutos antes de filtrarla sobre celite. El disolvente del filtrado se evaporó para proporcionar espiro[4.5]decan-8-ona (1,56 g) en forma de un líquido casi incoloro; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 2,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H), 1,75 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H), 1,70-1,65 (m, 4H), 1,62-1,50 (m, 4H).

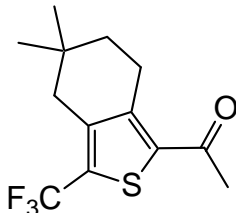
20 b) La espiro[4.5]decan-8-ona anterior fue acilada, clorada y ciclizada a ácido 5,5-(1,4-butilen)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico siguiendo las etapas b), c) y d) descritas en el **ejemplo A**; CL-EM: $t_R = 1,00$ min; $[\text{M}+1+\text{CH}_3\text{CN}]^+ = 278,23$.

25 **Ejemplo AL**



La alquilación del **ejemplo AJ** con yoduro de metilo siguiendo el procedimiento descrito para el **ejemplo E** proporciona ácido 5,5-(1,4-butilen)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico; CL-EM: $t_R = 1,02$ min, $[M+1]^+ = 251,26$.

Ejemplo AM



5

a) A una solución de ácido 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (20 g, 95 mmol) en DMSO (150 ml) se agregó clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (12,06 g, 124 mmol) y DIPEA (65 ml, 380 mmol), seguido de TBTU (33,59 g, 105 mmol, disueltos en DMF (70 ml)). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de verterla en agua/hielo y se extrajo dos veces con éter dietílico (2x100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , una solución de ácido cítrico acuoso al 10 % y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se evaporaron y se secaron para proporcionar metoxi-metil-amida de ácido 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (23 g) en forma de un aceite de color castaño; CL-EM: $t_R = 1,01$ min, $[M+1] = 254,14$.

10

b) A una solución de diisopropilamina (11,02 g, 109 mmol) en THF (400 ml) se agregó n-butil litio (72,7 ml, 109 mmol, 1,5 M en pentano) a 0-5 °C. La solución se enfrió -78 °C y se agregó una solución de metoxi-metil-amida de ácido 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (23 g, 91 mmol) en THF (100 ml). Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 20 minutos a -78 °C antes de agregar una solución de yodo (30 g, 119 mmol) en THF (100 ml). Se continuó la agitación a -78 °C durante 30 minutos. La reacción se inactivó agregando lentamente una mezcla de 1:1 de agua/metanol (20 ml). La solución se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con éter dietílico (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con DCM para proporcionar metoxi-metil-amida de ácido 3-yodo-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (18 g) en forma de un aceite de color castaño; CL-EM: $t_R = 1,09$ min, $[M+1] = 380,21$.

15

20

c) Metoxi-metil-amida de ácido 3-yodo-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (18 g, 47 mmol), CuI (14,5 g, 76 mmol) y KF (4,4 g, 76 mmol) se disolvieron en DMF (80 ml). La solución se calentó a 134 °C y se agregó clorodifluoroacetato de metilo (16,26 g, 113 mmol) por medio de una bomba de jeringa en un período de 4 horas. Se observó emanación de gas. Al completarse la adición, la mezcla se enfrió y se vertió en agua /hielo. El precipitado que se formó se recogió, se suspendió en DCM (600 ml) y se filtró a través de una lecho de celite. El filtrado se lavó con HCl acuoso 0,5 N (250 ml), seguido de una solución de NaHCO_3 acuosa saturada, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar metoxi-metil-amida de ácido 5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (14 g) en forma de un aceite castaño; CL-EM: $t_R = 1,10$ min, $[M+1] = 322,20$.

25

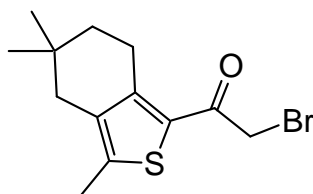
30

d) Una solución de metoxi-metil-amida de ácido 5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (14 g, 44 mmol) en éter dietílico (400 ml) se trató a temperatura ambiente con metil litio (80 ml, 1.6 M en éter dietílico). Al completarse la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de verterla en agua/hielo y se neutralizó con HCl acuoso. La fase de éter se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con éter dietílico (2x100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano que contenía 20-30 % de DCM para proporcionar 1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (9,1 g) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM: $t_R = 1,11$ min, $[M+1+\text{CH}_3\text{CN}] = 318,34$; $^1\text{H RMN}(\text{CDCl}_3)$: δ 3,04 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,57 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,58 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,99 (s, 6H).

35

40

Bromocetona 1

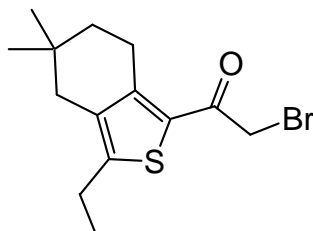


A una solución de 1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (1,18 g, 5,31 mmol, **ejemplo C**) en THF (60 ml) y metanol (6 ml), se agregó en porciones dibromuro de feniltrimetilamonio bromuro (2,0 g, 5,31 mmol).

45

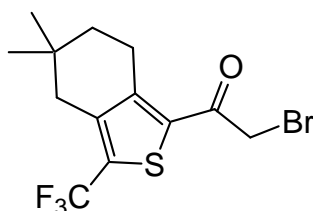
Al completarse la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de evaporar el disolvente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Grom-Sil 120 ODS-4-HE, 30x75 mm, 10 μ m, 20-95 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar 2-bromo-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (1,28 g) en forma de un aceite incoloro; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 4,24 (s, 2H), 3,03 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (s, 2H), 1,54 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,98 (s, 6H).

Bromocetona 2



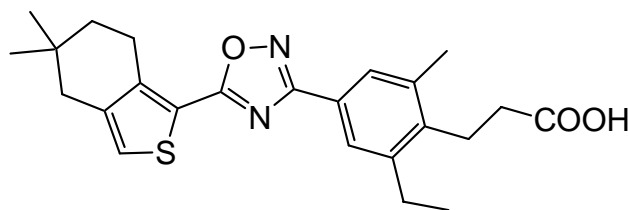
Se preparó 2-bromo-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona del **ejemplo R** de manera análoga a la Bromocetona 1; CL-EM: $t_R = 1,12$ min, $[\text{M}+1] = 315,14$; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 4,27 (s, 2H), 3,04 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,75 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 2H), 1,56 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,97 (s, 6H).

Bromocetona 3



Se preparó 2-bromo-1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona del **ejemplo AM** de manera análoga a la Bromocetona 1; CL-EM: $t_R = 1,14$ min, $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 4,28 (s, 2H), 3,06 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,59 (s, 2H), 1,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,99 (s, 6H).

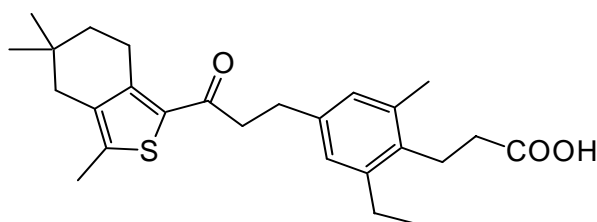
Intermedio 1



a) A una solución de ácido 3,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (250 mg, 1,19 mmol) en DMF (3 ml), se añadió TBTU (381 mg, 1,19 mmol) y DIPEA (507 mg, 3,92 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de agregar ácido 3-[2-etil-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-6-metil-fenil]-propiónico (298 mg, 1,19 mmol, Hidroxiamidina 3) disuelta en DMF (2 ml). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con ácido fórmico (0,5 ml) y acetonitrilo (5 ml) y se separó por HPLC preparativa (Grom-Sil 120 ODS-4-HE, 30x75 mm, 10 μ m, acetonitrilo al 10-95 % en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar éster N-(3-etil-5-metil-4-(2-carboxietil)-N-hidroxicarbamimidoil)-3,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (170 mg) en forma de un sólido blanco; CL-EM: $t_R = 1,04$ min, $[\text{M}+1] = 443,34$.

b) Una suspensión de éster N-(3-etil-5-metil-4-(2-carboxietil)-N-hidroxicarbamimidoil)-3,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (165 mg, 0,373 mmol) en tolueno (250 ml) se agitó a 85 $^{\circ}\text{C}$ durante 24 horas y a 105 $^{\circ}\text{C}$ durante 72 horas antes de eliminar el disolvente al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Grom-Sil 120 ODS-4-HE, 30x75 mm, 10 μ m, 70 a 100 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar ácido 3-[4-[5-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1.2.4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenil]-propiónico (100 mg) en forma de un sólido blanco; CL-EM: $t_R = 1,18$ min, $[\text{M}+1] = 425,31$.

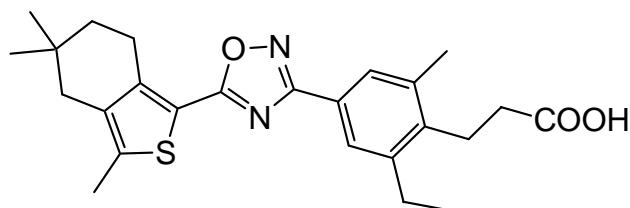
Intermedio 2



5 a) Una solución de 1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (355 mg, 1,55 mmol) y ácido 3-(2-
 10 etil-4-formil-6-metil-fenil)-acrílico (373 mg, 1,70 mmol, Aldehído 5) en NaOH metanólico (8 ml, 10 g de NaOH en 100 ml de metanol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de acidificarla cuidadosamente a pH 1 mediante agregado de HCl acuoso 2 N. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, se lavaron los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto cristalizó a partir de acetonitrilo (120 ml) para proporcionar ácido 3-{2-etil-6-metil-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-propenil]-fenil}-acrílico (400 mg) en forma de cristales de color amarillo; CL-EM: t_R = 1,17 min, [M+1] = 423,34; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,97 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,28 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,16 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,77 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (s, 2H), 1,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,00 (s, 6H).

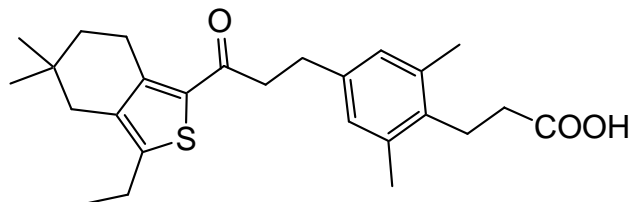
15 b) A una solución de ácido 3-{2-etil-6-metil-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-propenil]-fenil}-acrílico (340 mg, 0,805 mmol) y DIPEA (182 mg, 1,41 mmol) en etanol, se agregó Pd/C (340 mg, 10 % de Pd, humedecido con 50 % de agua) y la suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 72 horas en atmósfera de 1000 kPa de H₂. Otra porción de Pd/C se agregó y se continuó la agitación durante 16 horas a 50 °C en atmósfera de 1000 kPa de H₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Grom-Sil 120 ODS-4-HE, 30x75 mm, 10 μm, acetonitrilo/agua (0,5 % de HCOOH), 20 % a 95 % de acetonitrilo) para proporcionar ácido 3-{2-etil-6-metil-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenil}-propiónico (154 mg) en forma de una espuma incolora; CL-EM: t_R = 1,15 min, [M+1] = 427,30.

20 Intermedio 3



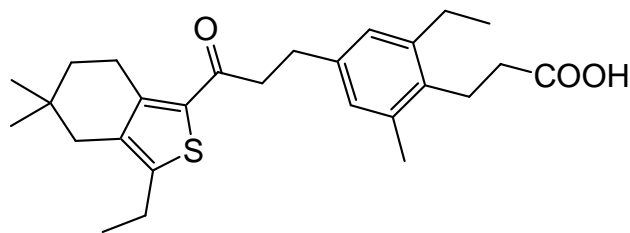
25 Se preparó ácido 3-{2-etil-6-metil-4-[5-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-propiónico de manera análoga al Intermedio 1 usando el **ejemplo C** e Hidroxiamidina 3; CL-EM: t_R = 1,21 min, [M+1] = 439,25; ¹H RMN (D₆-DMSO): δ 12,25 (s, 1H), 7,66 (s br, 2H), 3,04 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,70 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,39-2,35 (m, 5H), 2,33 (s, 2H), 1,57 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,96 (s, 6H).

Intermedio 4



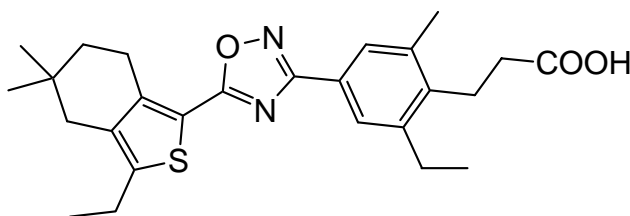
30 Se obtuvo ácido 3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-propiónico (460 mg) en forma de un liofilizado incoloro a partir de 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (400 mg, 1,69 mmol, **ejemplo R**) y ácido 3-(4-formil-2,6-dimetil-fenil)-propiónico (419 mg, 2,03 mmol, Aldehído 4) de manera análoga al Intermedio 2; CL-EM: t_R = 1,15 min, [M+1] = 427,40; ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,91 (s, 2H), 3,10-2,90 (m, 8H), 2,73 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,30 (s, 2H), 1,54 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,97 (s, 6H).

Intermedio 5



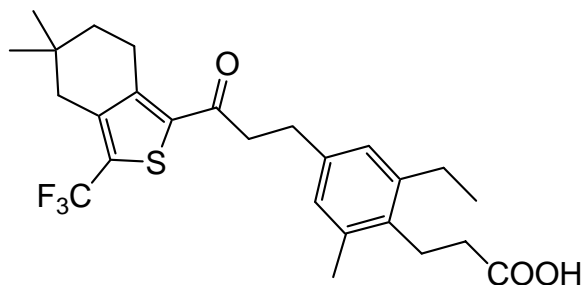
- 5 Se preparó ácido 3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenil}-propiónico a partir de 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (**ejemplo R**) y ácido 3-(4-formil-2-etil-6-metil-fenil)-propiónico (Aldehído 6) de manera análoga al Intermedio 2; CL-EM: $t_R = 1,16$ min, $[M+1] = 441,36$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,95 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,12-2,94 (m, 8H), 2,74 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,66 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,56-2,48 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 2H), 1,56 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Intermedio 6



- 10 Se preparó ácido 3-{2-etil-6-metil-4-[5-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil}-propiónico de manera análoga al Intermedio 1 usando el **ejemplo E** e Hidroxiamidina 3; CL-EM: $t_R = 1,24$ min, $[M+1] = 453,29$.

Intermedio 7



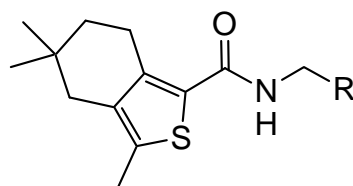
- 15 a) Una solución de 1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (500 mg, 1,81 mmol) y ácido 3-(2-etil-4-formil-6-metil-fenil)-acrílico (395 mg, 1,81 mmol) en etanol (25 ml) se trató con HCl 5 N en isopropanol (15 ml). La mezcla de reacción de color marrón anaranjado se agitó a 65 °C durante 64 horas. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo dos veces con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de $NaHCO_3$, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente del filtrado se evaporó. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 para proporcionar éster etílico de ácido 3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propenil]-2-etil-6-metil-fenil}-acrílico (634 mg, contiene vestigios del éster isopropílico correspondiente) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: $t_R = 1,32$ min, $[M+1] = 505,04$.
- 20 b) A una solución de éster etílico de ácido 3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propenil]-2-etil-6-metil-fenil}-acrílico (630 mg, 1,25 mmol) en etanol (25 ml), se agregó una suspensión de Pd/C (400 mg, 10 % de Pd) en etanol (15 ml) y la suspensión resultante se agitó a 65 °C durante 16 horas en atmósfera de 800 kPa de H_2 . El catalizador se separó por filtración y el disolvente del filtrado se evaporó. El residuo se separó por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 para proporcionar éster etílico de ácido 3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenil}-propiónico (340 mg, contiene vestigios del éster isopropílico correspondiente) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: $t_R = 1,28$ min, $[M+1] = 509,49$.
- 30 c) Una solución de éster etílico de ácido 3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenil}-propiónico (340 mg, 0,668 mmol) en THF (5 ml), metanol (4 ml) y LiOH acuoso 2 N (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de diluirlo con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y

se extrajo con DCM (3x75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el disolvente del filtrado se evaporó. El producto bruto se purificó sobre placas de TLC preparativa con heptano:EA 3:4 para proporcionar ácido 3-(4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenil)-propiónico (206 mg) en forma de un cristal incoloro; CL-EM: $t_R = 1,17$ min, $[M+1] = 481,36$.

5 Procedimiento A

A una solución de ácido tiofen-2-carboxílico en DMF (aproximadamente 15 ml/mmol), se agregó TBTU (1,3 eq.) y DIPEA (3 eq.). La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas antes de agregar la amina apropiada (2 eq.). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche y luego se separó por HPLC preparativa (Aguas X-terra, 5 μm , 19x30mm, gradiente de acetonitrilo en agua que contenía NH_4OH acuoso saturado al 0,5 %). El producto que contenía las fracciones se liofilizó para proporcionar las amidas deseadas en forma de liofilizados o resinas incoloros.

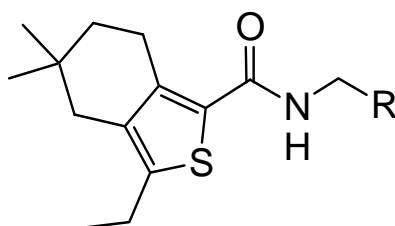
Ejemplos 1 a 4



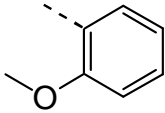
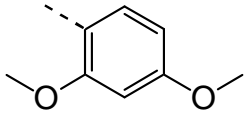
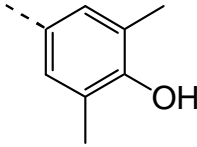
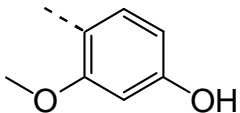
15 Se prepararon los **ejemplos** siguientes de acuerdo con el Procedimiento A y a partir de ácido 3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico:

<u>Ejemplo</u>	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
1		20	1,09	344,25
2		20	1,09	374,24
3		20	1,04	358,29
4		20	1,00	360,27

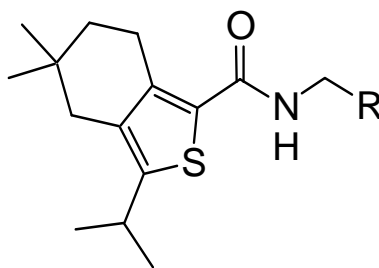
Ejemplos 5 a 8



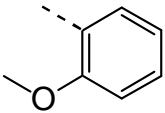
Se prepararon los **ejemplos** siguientes de acuerdo con el Procedimiento A y a partir de ácido 3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico:

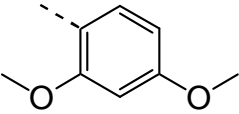
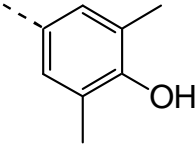
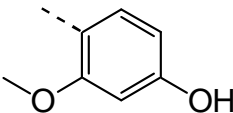
Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
5		20	1,11	358,28
6		20	1,10	388,29
7		20	1,06	372,30
8		20	1,01	374,25

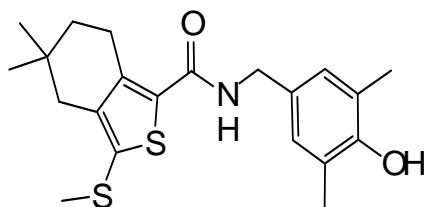
5 **Ejemplos 9 a 12**



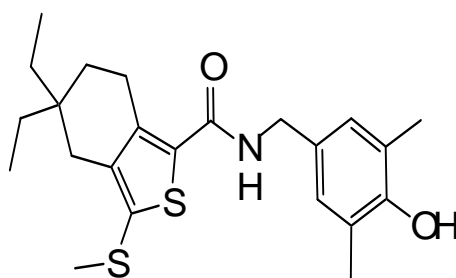
Se prepararon los **ejemplos** siguientes de acuerdo con el Procedimiento A y a partir de ácido 3-isopropil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico:

Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
9		20	1,14	372,28

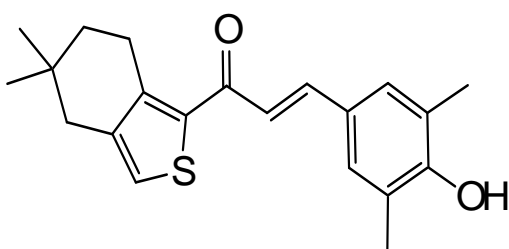
10		20	1,12	402,22
11		20	1,08	386,42
12		20	1,03	388,31

Ejemplo 13

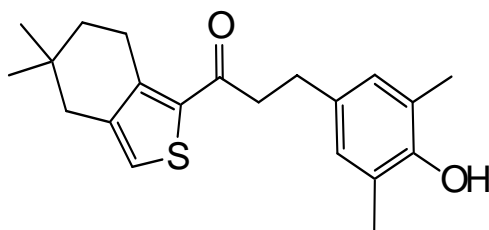
5 Se preparó 4-hidroxi-3,5-dimetil-bencilamida de ácido 5,5-dimetil-3-metilsulfanil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico a partir de ácido 5,5-dimetil-3-metilsulfanil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico de acuerdo con el Procedimiento A; CL-EM: $t_R = 1,07$ min, $[M+1] = 390,2$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,96 (s, 2H), 5,88 (t br, $J = 5$ Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,45 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,37 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,54 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplo 14

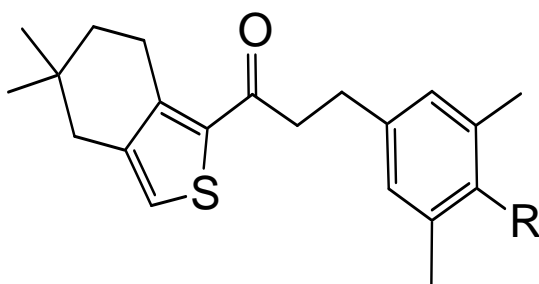
10
15 Se preparó 4-hidroxi-3,5-dimetil-bencilamida de ácido 5,5-dietil-3-metilsulfanil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico a partir de ácido 5,5-dietil-3-metilsulfanil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico de acuerdo con el Procedimiento A; CL-EM: $t_R = 1,12$ min, $[M+1] = 418,2$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,95 (s, 2H), 5,89 (t br, $J = 5$ Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,44 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,90 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,55 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,40-1,19 (m, 4H), 0,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H).

Ejemplo 15

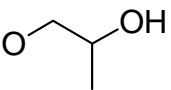
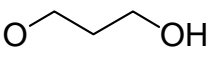
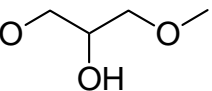
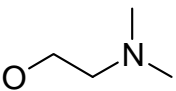
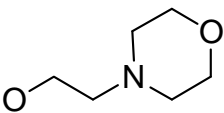
- 5 Una solución de 1-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (1,00 g, 4,80 mmol) y 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzaldehído (2,16 g, 14,4 mmol) en etanol (10 ml) y HCl 5 N en isopropanol (5 ml) se agitó a 70 °C durante 40 minutos. La solución oscura se vertió sobre hielo/ NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con éter dietílico. El extracto orgánico se lavó con NaOH acuoso 1 N y salmuera, y el disolvente se eliminó al vacío. El aceite resultante se filtró sobre gel de sílice eluyendo con DCM, y luego con DCM:TBME 10:1 para obtener 1-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenona (700 mg) en forma de un sólido amarillo; CL-EM: $t_R = 1,14$ min, $[M+1] = 341,23$.

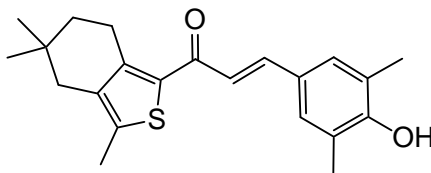
Ejemplo 16

- 10 Una solución de 1-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenona (1,60, 4,79 mmol) en etanol (10 ml) se trató con Pd/C (500 mg, 10 % de Pd) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en atmósfera de 100 kPa de H_2 . El catalizador se separó por filtración y el disolvente del filtrado se evaporó para proporcionar 1-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propan-1-ona (900 mg) en forma de una resina beis.

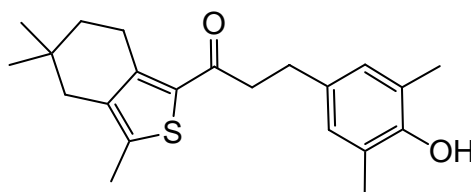
15 **Ejemplo 17 a 21**

- 20 A una solución de 1-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propan-1-ona (10 mg, 30 μmol) en isopropanol (0,6 ml) y NaOH acuoso 2 N (0,25 ml), se agregó el agente alquilante apropiado (tal cloruro, bromuro o tosilato) (150 μmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se separó por HPLC preparativa (Aguas X-terra, 5 μm , 19x30mm, gradiente de acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico). Las fracciones de producto se liofilizaron para proporcionar los productos deseados en forma de una resina o liofilizado incoloro.

Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
17		30	1,13	401,09
18		30	1,12	401,14
19		30	1,12	431,31
20		30	0,93	414,35
21		30	0,94	456,42

Ejemplo 22

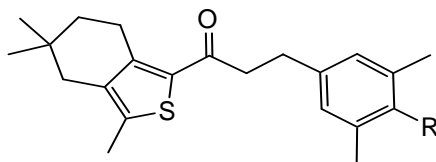
5 Una solución de 1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (1,35 g, 6,07 mmol) y 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzaldehído (1,09 g, 7,29 mmol) en etanol (20 ml) y HCl 5 N en isopropanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 100 minutos. La solución oscura se diluyó con éter dietílico (300 ml), se lavó con agua seguido de una mezcla de 1:1 de NaOH acuoso 1N y NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 7:3 para proporcionar 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propenona (1,86 g) en forma de un sólido de color amarillo anaranjado; CL-EM: $t_R = 1,15$ min, $[\text{M}+1] = 355,26$; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,65 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,13 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,15 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,56 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,99 (s, 6H).

15 **Ejemplo 23**

20 Una solución de 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propenona (1,86 g, 5,25 mmol) en THF (50 ml) y etanol (50 ml) se trató con Pd/C (400 mg, 10 % de Pd) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas en atmósfera de 150 kPa de H₂. El catalizador se separó por filtración y el disolvente del filtrado se evaporó. El producto bruto se purificó por CC eluyendo con heptano:EA 1:1 para

proporcionar 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (1,80 g) en forma de una espuma de color rojo pálido; CL-EM: $t_R = 1,15$ min, $[M+1] = 357,27$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,85 (s, 2H), 4,53 (s, 1H), 3,07-2,98 (m, 4H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,53 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 0,97 (s, 6H).

5 **Ejemplos 24 a 32**



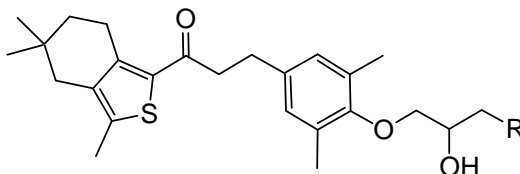
10 A una solución de 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (11 mg, 30 μ mol) en isopropanol (0,6 ml) y NaOH acuoso 2 N (0,25 ml), se agregó el agente alquilante apropiado (tal cloruro, bromuro o tosilato) (150 μ mol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se separó por HPLC preparativa (Aguas X-terra, 5 μ m, 19x30mm, gradiente de acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico). Las fracciones de producto se liofilizaron para proporcionar los productos deseados en forma de una resina o liofilizado incoloro a amarillo pálido.

Ejemplo	R	Escala (μ mol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
24		561	1,12	401,15
25		30	1,15	415,34
26		561	1,14	415,34
27		561	1,06	431,36
28		561	1,06	431,31
29		30	1,14	445,38
30		30	0,95	428,42
31		30	0,98	454,37
32		30	0,96	470,39

Ejemplo 27

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,88 (s, 2H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 4H), 3,07-3,00 (m, 4H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,75 (s br, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,53 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplos 33 a 42

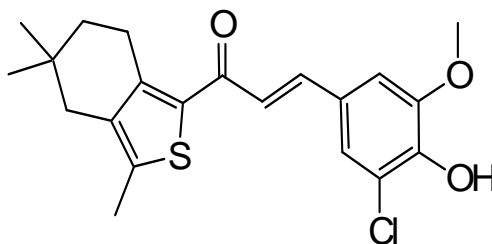


5 a) Una solución de 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tíofen-1-il)-propan-1-ona (200 mg, 0,561 mmol) en isopropanol (5 ml) y NaOH acuoso 3 N (2 ml) se trató con epíclorohidrina (210 mg, 1,68 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas antes de diluirla con éter dietílico, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 seguido de agua, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El producto bruto se purificó sobre placas de TLC preparativa con heptano:EA 1:1 para proporcionar 3-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]-tíofen-1-il)-propan-1-ona (135 mg) en forma de un aceite amarillo; CL-EM: $t_R = 1,19$ min, $[\text{M}+1] = 413,26$.

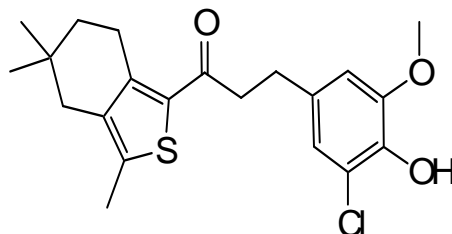
10 b) Una solución de 3-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tíofen-1-il)-propan-1-ona (7 mg, 18 μmol) en etanol (1 ml) se trató con la amina apropiada (≥ 4 eq.). Si la amina contiene además una funcionalidad ácido carboxílico, se agrega agua (500 μl) y DIPEA (20 μl) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a 85 $^\circ\text{C}$ durante 6 horas antes de purificarla mediante HPLC preparativa (Aguas X-terra MS18 19x50mm 5 μm , 10 a 95 % de acetonitrilo en agua que contiene 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar los productos deseados en forma de resinas incoloras a color amarillo pálido.

15

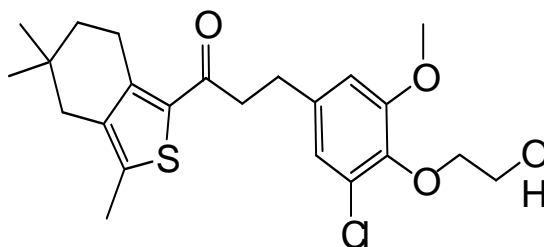
<u>Ejemplo</u>	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
33	NH_2	18	0,90	430,35
34	NH-CH_3	18	0,92	444,26
35	$\text{NH-CH}_2\text{CH}_3$	18	0,92	458,35
36	$\text{NH-CH}(\text{CH}_3)_2$	18	0,94	472,78
37		18	0,90	474,37
38		18	0,90	504,43
39		18	0,98	516,47
40		18	0,82	473,49
41		18	0,92	502,42
42		18	0,92	514,36

Ejemplo 43

Una solución de 1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (1,35 g, 6,07 mmol) y 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído (1,36 g, 7,29 mmol) en etanol (30 ml) y HCl 5 N en isopropanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 120 minutos. La solución oscura se diluyó con éter dietílico (200 ml), se lavó con agua (2x200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 7:3 para proporcionar 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propanona (1,50 g) en forma de un sólido beis; CL-EM: t_R = 1,15 min, [M+1] = 391,17; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,60 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,12 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,14 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 2H), 1,56 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,99 (s, 6H).

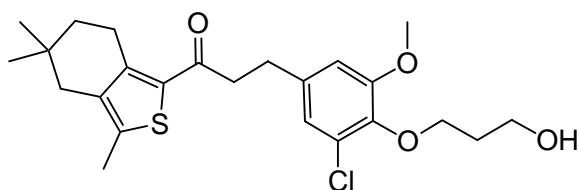
Ejemplo 44

Una solución de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propanona (1,49 g, 3,80 mmol) en THF (50 ml) y etanol (50 ml) se trató con Pd/C (300 mg, 10 % de Pd) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas en atmósfera de 150 kPa de H₂. El catalizador se separó por filtración y el disolvente del filtrado se evaporó. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 1:1 para proporcionar 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (1,80 g) en forma de una espuma de color rojo pálido; CL-EM: t_R = 1,12 min, [M+1] = 393,18; ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,06-2,90 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 2H), 1,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplo 45

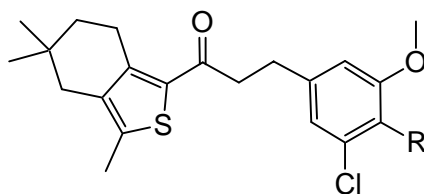
A una solución de color ojo de 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (200 mg, 0,509 mmol) en isopropanol (8 ml) y NaOH acuoso 3 N (2,5 ml), se agregó 2-bromoetanol (254 mg, 2,04 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 20 horas antes de agregarle otra porción de 2-bromoetanol (254 mg, 2,04 mmol). Se continuó la agitación a 70 °C durante 7 horas. La mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto bruto se purificó sobre placas de TLC preparativa con heptano:EA 1:1 para proporcionar 3-[3-cloro-4-(2-hidroxi-etoxi)-5-metoxi-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (160 mg) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM: t_R = 1,12 min, [M+1] = 437,18; ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,17-4,10 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,08-2,94 (m, 7H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 2H), 1,53 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplo 46



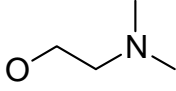
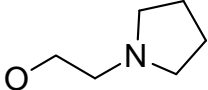
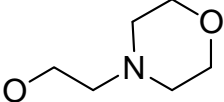
5 A una solución roja de 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (200 mg, 0,509 mmol) en isopropanol (8 ml) y NaOH acuoso 3 N (2,5 ml), se le agregó 3-bromopropanol (283 mg, 2,04 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 horas antes de agregarle otra porción de 3-bromopropanol (142 mg, 1,02 mmol). La agitación se continuó a 70 °C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto bruto se purificó sobre placas de TLC preparativas con heptano:EA 1:1 para proporcionar 3-[3-cloro-4-(3-hidroxi-propoxi)-5-metoxi-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (170 mg) en forma de un aceite de color amarillo; CL-EM: t_R = 1,13 min, [M+1] = 451,19; ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,08-2,92 (s, 6H), 2,55 (t br, J = 5 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 2H), 2,00 (p, J = 5,9 Hz, 2H), 1,53 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,97 (s, 6H).

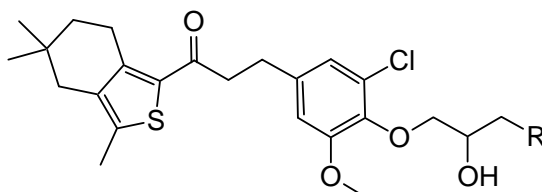
Ejemplos 45 a 53



15 A una solución de 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (8 mg, 20 μmol) en isopropanol (0,6 ml) y NaOH acuoso 2 N (0,25 ml), se agregó el agente alquilante apropiado (tal como cloruro, bromuro o tosilato) (150 μmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se separó por HPLC preparativa (Aguas X-terra, 5μm, 19x30mm, gradiente de acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico o 0,74 % de dietilamina). Las fracciones de producto se liofilizaron para proporcionar los productos deseados en forma de una resina o liofilizado de pálido a amarillo.

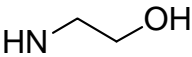
Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
45		20	1,12	437,31
46		20	1,13	451,28
47		20	1,15	451,30
48		20	1,05	467,32
49		20	1,05	467,36
50		20	1,13	481,38

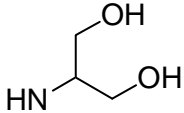
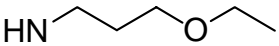
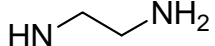
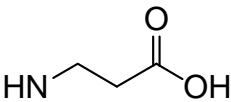
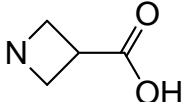
<u>Ejemplo</u>	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
51		20	0,95	464,38
52		20	0,98	490,36
53		20	0,95	506,32

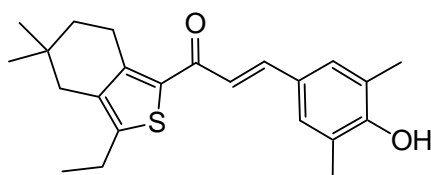
Ejemplos 54 a 63

5 a) Una solución de 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (200 mg, 0,509 mmol) en isopropanol (5 ml) y NaOH acuoso 3 N (2 ml) se trató con epíclorohidrina (191 mg, 1,53 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego a 50 °C durante 6 horas antes de diluirla con éter dietílico, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 seguido de agua, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El producto bruto se purificó sobre placas de TLC preparativa con heptano:EA 7:3 para proporcionar 3-(3-cloro-5-metoxi-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (80 mg) en forma de un aceite amarillo; CL-EM: $t_R = 1,17$ min, $[\text{M}+1] = 449,17$.

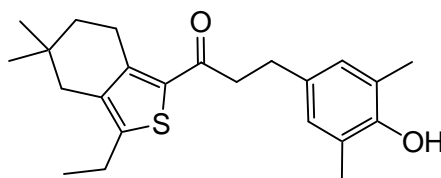
15 b) Una solución de 3-(3-cloro-5-metoxi-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (8 mg, 18 μmol) en etanol (1 ml) se trató con la amina apropiada (≥ 4 eq.). Si la amina contiene además una funcionalidad ácido carboxílico, se agrega agua (500 μl) y DIPEA (20 μl) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a 85 °C durante 6 horas antes de purificarla por HPLC preparativa (Aguas X-terra MS18 19x50mm 5 μm , 10 a 95 % de acetonitrilo en agua que contiene 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar los productos deseados en forma de resinas incoloras a color amarillo pálido.

<u>Ejemplo</u>	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
54	NH_2	18	0,90	466,32
55	NH-CH_3	18	0,92	480,39
56	$\text{NH-CH}_2\text{CH}_3$	18	0,94	494,34
57	$\text{NH-CH}(\text{CH}_3)_2$	18	0,95	508,44
58		18	0,90	510,40

Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
59		18	0,89	540,38
60		18	0,97	552,47
61		18	0,81	509,38
62		18	0,91	538,32
63		18	0,92	550,36

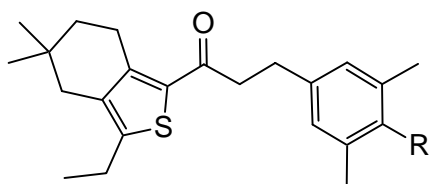
Ejemplo 64

Una solución de 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (1,80 g, 7,62 mmol) y 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (2,10 g, 14,0 mmol) en etanol (2 ml) y HCl 5 N en isopropanol (5 ml) se agitó a 70 °C durante 40 minutos. La solución de color violeta oscuro a castaño se vertió sobre NaOH acuoso 1 N/hielo y se extrajo con EA. El extracto orgánico se lavó cuatro veces con NaOH acuoso 1 N, una vez con una solución de ácido cítrico acuosa al 10 % y salmuera, y el disolvente se extrajo al vacío. El producto bruto se purificó por filtración sobre gel de sílice eluyendo con DCM para proporcionar 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenona (2,40 g) en forma de un sólido de color castaño; CL-EM: $t_R = 1,18$ min, $[M+1] = 369,19$; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 7,66 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,77 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 8H), 1,57 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,31 (t, 7,6 Hz, 3H), 0,99 (s, 6H).

Ejemplo 65

Una solución de 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenona (2,40 g, 6,51 mmol) en etanol (10 ml) se trató con una suspensión de Pd/C (1,70 g, 10 % de Pd) en etanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en 1 atmósfera (101 kPa) de H_2 . La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propan-1-ona (2,00 g) en forma de un aceite de color castaño; CL-EM: $t_R = 1,16$ min, $[M+1] = 371,25$.

Ejemplos 66 a 74

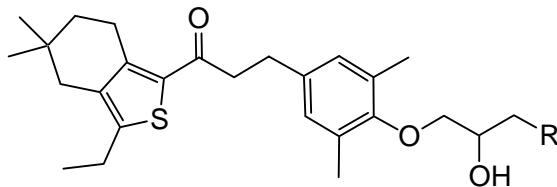


- 5 A una solución de 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propan-1-ona (11 mg, 30 μmol) en isopropanol (0,6 ml) y NaOH acuoso 2 N (0,25 ml), se agregó el agente alquilante apropiado (tal como cloruro, bromuro o tosilato) (150 μmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se separó por HPLC preparativa (Aguas X-terra, 5 μm , 19x30mm, gradiente de acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico). Las fracciones de producto se liofilizaron proporcionar los productos deseados en forma de resina o liofilizado incoloro a color amarillo pálido.

<u>Ejemplo</u>	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	[M+H] ⁺
66		30	1,15	415,38
67		30	1,17	429,37
68		30	1,17	429,31
69		560	1,08	445,28
70		560	1,08	445,28
71		30	1,16	459,30
72		30	0,97	442,30
73		30	1,00	468,41
74		30	0,97	484,42

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,88 (s, 2H), 4,13-4,03 (m, 1H), 3,90-3,76 (m, 4H), 3,09-3,00 (m, 4H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,79-2,67 (m, 3H), 2,30 (s, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,14 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 1,54 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplos 75 a 80



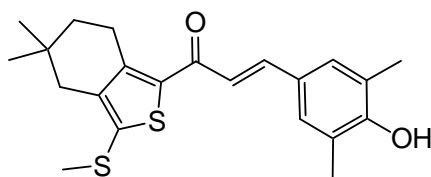
5 a) Una solución de 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propan-1-ona (75 mg, 0,20 mmol) en isopropanol (4 ml) y NaOH acuoso 3 N (1,7 ml) se trató con epiclorohidrina (75 mg, 0,60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetonitrilo (1 ml) y se separó por HPLC preparativa (Phenomenex Aqua, 75 x 30 mm ID, 10 μm , 10-95 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar 3-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (50 mg) en forma de una resina incolora; CL-EM: $t_R = 1,21$ min, $[\text{M}+1] = 427,41$.

15 b) Una solución de 3-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (6 mg, 15 μmoles) en etanol (1 ml) se trató con una amina apropiada (≥ 4 eq.). Si la amina contiene además una funcionalidad de ácido carboxílico, se agrega agua (500 μl) y DIPEA (20 μl) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a 85 $^\circ\text{C}$ durante 5 horas antes de purificarla por HPLC preparativa (Waters Xterra EM18 19x50mm 5 μm , 10 a 95 % de acetonitrilo en agua que contiene 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar los productos deseados en forma de resinas incoloras a color amarillo pálido.

Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
75	$\text{NH-CH}(\text{CH}_3)_2$	15	0,98	486,50
76	$\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	15	0,93	488,51
77	$\text{HN-CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$	15	0,93	518,45
78	$\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$	15	1,01	530,41
79	$\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$	15	0,85	487,47
80	$\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$	15	0,95	516,40

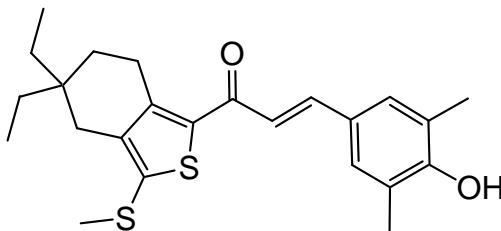
20

Ejemplo 81



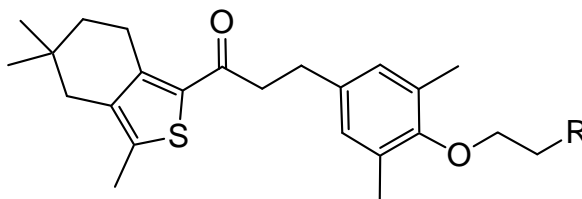
Una solución de 1-(5,5-dimetil-3-metilsulfanil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c] tiopen-1-il)-etanona (214 mg, 0,842 mmol) y 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (150 mg, 0,99 mmol) en etanol (1,5 ml) y HCl 5N en isopropanol (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de diluirla con éter dietílico, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con hexano:EA 3:1. El disolvente del producto que contiene las fracciones se evaporan y el producto cristaliza a partir de cloroformo/pentano para proporcionar 1-(5,5-dietil-3-metilsulfanil-4,5,6,7-tetrahidro -benzo[c]tiopen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenona (12 mg) en forma de un sólido amarillo; CL-EM: t_R = 1,17 min, [M+1] = 387,2; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,66 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,12 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,07 (s br, 1H), 3,15 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,36 8s, 2H), 2,28 8s, 6H), 1,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,00 (s, 6H).

10 **Ejemplo 82**



Una solución de 1-(5,5-dietil-3-metilsulfanil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c] tiopen-1-il)-etanona (458 mg, 1,62 mmol) y 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (251 mg, 1,67 mmol) en etanol (5 ml) y HCl 5 N en isopropanol (3,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de diluirla con éter dietílico, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con hexano:EA 1:1 para proporcionar 1-(5,5-dietil-3-metilsulfanil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiopen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenona (113 mg) en forma de una resina amarilla; CL-EM: t_R = 1,22 min, [M+1] = 415,2; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,65 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,11 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,10 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,40-1,22 (m, 4H), 0,85 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

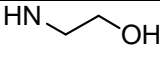
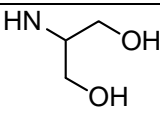
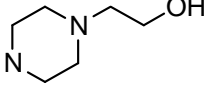
20 **Ejemplos 83 a 89**

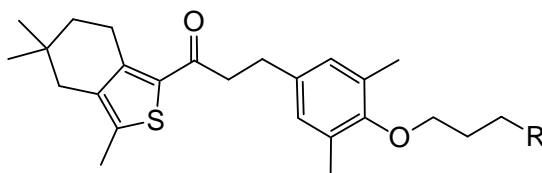


a) A una solución de 3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiopen-1-il)-propan-1-ona (130 mg, 0,325 mmol) en DCM (10 ml) y DIPEA (0,09 ml, 0,52 mmol) se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,03 ml, 0,39 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaOH acuoso 0,1 N seguido de una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para proporcionar éster 2-[2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiopen-1-il)-propil]-fenoxi]-etilílico de ácido metanosulfónico (65 mg) en forma de un aceite amarillo; CL-EM: t_R = 1,17 min, [M+1]⁺ = 479,26.

b) Una solución de éster 2-[2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiopen-1-il)-propil]-fenoxi]-etilílico de ácido metanosulfónico en DMF se trató con la amina apropiada (≥4 eq.) y DIPEA (≥4 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 7 horas antes de purificarla por HPLC preparativa (Waters Symmetry C18 19x50mm 5μm, 10 a 95 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar el producto deseado en forma de un liofilizado o resina incoloro.

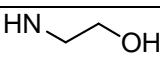
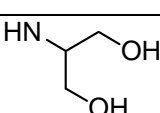
Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
83	NH ₂	15	0,92	399,96
84	NHCH ₂ CH ₃	15	0,96	428,45

Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
85	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	15	0,98	442,44
86		15	0,92	444,47
87		15	0,91	474,39
88	$\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	15	0,82	443,39
89		15	0,87	513,58

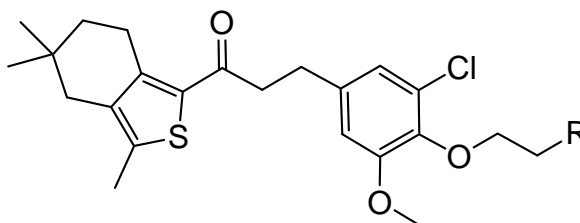
Ejemplos 90 a 96

5 a) A una solución de 3-[4-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (170 mg, 0,411 mmol) en DCM (10 ml) y DIPEA (0,15 ml, 0,89 mmol) se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,04 ml, 0,49 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaOH acuoso 0,1 N seguido de una solución de acuosa al 10 % de ácido cítrico, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para proporcionar éster 3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi}-propílico de ácido metanosulfónico (200 mg) en forma de un aceite amarillo; CL-EM: $t_R = 1,18$ minutos, $[\text{M}+1]^+ = 493,26$.

15 b) Una solución de éster 3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi}-propílico de ácido metanosulfónico en DMF se trató con la amina apropiada (≥ 4 eq.) y DIPEA (≥ 4 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 7 horas antes de purificarla por HPLC preparativa (Waters Symmetry C18 19x50mm 5 μm , 10 a 95 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) para obtener el producto deseado en forma de liofilizado o resina incoloro.

Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
90	NH_2	15	0,93	414,38
91	NHCH_2CH_3	15	0,97	442,37
92	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	15	0,99	456,51
93		15	0,93	458,38
94		15	0,92	488,46

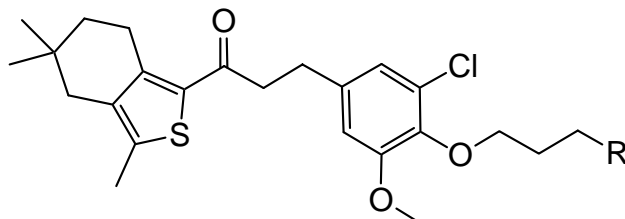
Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
95		15	0,83	457,45
96		15	0,86	527,49

Ejemplos 97 a 104

5 a) A una solución de 3-[3-cloro-4-(2-hidroxietoxi)-5-metoxi-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (160 mg, 0,40 mmol) en DCM (10 ml) y DIPEA (0,11 ml, 0,64 mmol) se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,04 ml, 0,48 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaOH acuoso 0,1 N seguido de una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para proporcionar éster 2-{2-cloro-6-metoxi-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi}-etilico de ácido metanosulfónico (183 mg) en forma de un aceite amarillo; CL-EM: $t_R = 1,15$ min, $[\text{M}+1]^+ = 515,15$.

15 b) Una solución de éster 2-{2-cloro-6-metoxi-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi}-etilico de ácido metanosulfónico en DMF se trató con la amina apropiada (≥ 4 eq.) y DIPEA (≥ 4 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 7 horas antes de purificarla por HPLC preparativa (Waters Symmetry C18 19x50mm 5 μm , 10 a 95 % acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar el producto deseado en forma de un liofilizador o resina e incoloro.

Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
97	NH_2	15	0,92	436,30
98	NHCH_3	15	0,94	450,27
99	NHCH_2CH_3	15	0,95	464,38
100	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	15	0,97	478,39
101		15	0,92	480,35
102		15	0,91	510,34
103		15	0,82	479,36
104		15	0,86	549,45

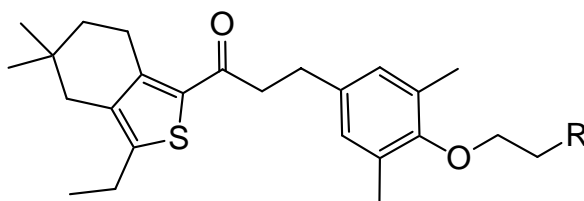
Ejemplos 105 a 111

5 a) A una solución de 3-[3-cloro-4-(3-hidroxi-propoxi)-5-metoxi-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (170 mg, 0,38 mmol) en DCM (10 ml) y DIPEA (0,10 ml, 0,60 mmol) se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,04 ml, 0,45 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó otra porción de cloruro de metanosulfonilo (0,04 ml, 0,45 mmol) y se continuó la agitación durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaOH acuoso 0,1 N seguido de una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para proporcionar éster 3-[2-cloro-6-metoxi-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi]-propílico de ácido metanosulfónico (196 mg) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t_R = 1,17 min, [M+H]⁺ = 529,17.

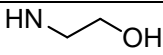
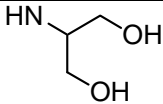
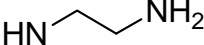
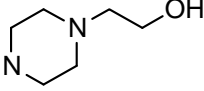
10 b) Una solución de éster 3-[2-cloro-6-metoxi-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi]-propílico de ácido metanosulfónico en DMF se trató con la amina apropiada (≥4 eq.) y DIPEA (≥4 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 7 horas antes de purificarla por HPLC preparativa (Waters Symmetry C18 19x50mm 5μm, 10 a 95 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar el producto deseado en forma de liofilizado o resina incoloros.

15

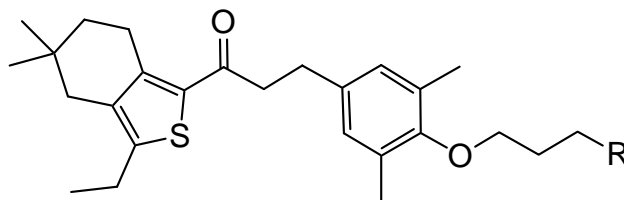
Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
105	NH ₂	15	0,94	450,19
106	NHCH ₂ CH ₃	15	0,97	478,42
107	NHCH(CH ₃) ₂	15	0,98	492,43
108		15	0,93	494,41
109		15	0,92	524,48
110		15	0,83	493,46
111		15	0,85	563,44

Ejemplos 112 a 118

- 5 a) A una solución de 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona (255 mg, 0,615 mmol) en THF (10 ml) y DIPEA (0,29 ml, 1,70 mmol) se agregó cloruro de metanosulfónico (0,09 ml, 1,15 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ seguido de una solución acuosa de ácido cítrico de al 10 %, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar éster 2-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-etílico de ácido metanosulfónico (300 mg) en forma de una resina de color castaño; CL-EM: t_R = 1,18 min, [M+1]⁺ = 493,36.
- 10 b) Una solución de éster 2-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c] tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-etílico de ácido metanosulfónico en DMF se trató con la amina apropiada (≥4 eq.) y DIPEA (≥4 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 7 horas antes de purificarla por HPLC preparativa (Waters Symmetry C18 19x50mm 5µm, 10 a 95 % de acetonitrilo en agua que contenían 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar el producto deseado en forma de un liofilizador o resina incoloros.

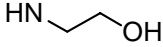
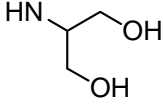
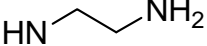
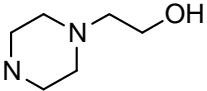
<u>Ejemplo</u>	R	Escala (µmol)	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
112	NH ₂	15	0,95	414,39
113	NHCH ₂ CH ₃	15	0,98	442,45
114	NHCH(CH ₃) ₂	15	1,00	456,39
115		15	0,94	458,40
116		15	0,93	488,48
117		15	0,84	457,50
118		15	0,89	527,55

15 **Ejemplos 119-125**

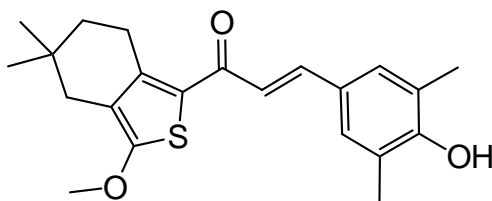


- 20 a) A una solución de 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona (246 mg, 0,575 mmol) en THF (10 ml) y DIPEA (0,26 ml, 1,5 mmol) se agregó cloruro de metanosulfónico (0,08 ml, 1,00 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ seguido de una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar éster 3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-propílico de ácido metanosulfónico (290 mg) en forma de una resina de color castaño; CL-EM: t_R = 1,20 min, [M+1]⁺ = 507,39.
- 25 b) Una solución de éster 3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c] tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-propílico de ácido metanosulfónico en DMF se trató con la amina apropiada (≥4 eq.) y DIPEA (≥4 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 7 horas antes de purificarla por HPLC preparativa (Waters Symmetry

C18 19x50mm 5 μ m, 10 a 95 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar el producto deseado en forma de un liofilizado o resina incolora.

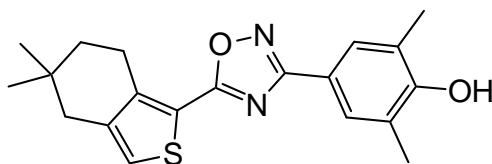
Ejemplo	R	Escala (μ mol)	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
119	NH ₂	15	0,96	428,41
120	NHCH ₂ CH ₃	15	0,99	456,43
121	NHCH(CH ₃) ₂	15	1,01	470,51
122		15	0,95	472,47
123		15	0,94	502,50
124		15	0,85	471,50
125		15	0,88	541,49

5 **Ejemplo 126**



Una solución de 1-(3-metoxi-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (44 mg, 1,85 mmol) y 3,5-dimetil-4-hidroxi-benzaldehído (30 mg, 0,20 mmol) en etanol (1 ml) y HCl 5N en isopropanol (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (30 ml). El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó. El residuo se disolvió en cloroformo (5 ml) y se formó un precipitado de color amarillo. La suspensión se diluyó con éter dietílico (5 ml), el precipitado se filtró y lavó con éter dietílico (2 ml) y se secó para proporcionar 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(3-metoxi-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-propanona (25 mg) en forma de un polvo de color amarillo; CL-EM: t_R = 1,13 min, [M+1]⁺ = 371,33; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,64 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,90 (s br, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,15 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,31 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,99 (s, 6H).

Ejemplo 127

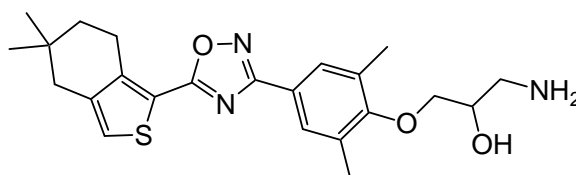


a) Una solución de ácido 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-carboxílico (0,79 g, 3,75 mmol) y TBTU (1,32 g, 4,13 mmol) y DIPEA (2,1 ml, 12,4 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de agregar 4,N-dihidroxi-3,5-dimetil-benzamida (676 mg, 3,75 mmol). La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con HCl acuoso 1N (250 ml) y se extrajo dos veces con

EA. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se extrajo al vacío para proporcionar éster N-(3,5-dimetil-4-hidroxi-N-hidroxibenzamidina) de ácido 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico (1,36 g) en forma de un sólido beis; CL-EM: t_R = 1,03 min, [M+1]⁺ = 373,17.

5 b) Una solución de éster N-(3,5-dimetil-4-hidroxi-N-hidroxibenzamidina) de ácido 5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico (1,35 g, 2,68 mmol) en tolueno se calentó a 95 °C durante 2 días. El disolvente se evaporó y los residuos se purificó por HPLC preparativo (GROM-SIL ODS-4 HE, 75 x 30 mm ID, 10 μm, 70-100 % de acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar 4-[5-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol (470 mg) en forma de un sólido beis; CL-EM: t_R = 1,18 min, [M+1]⁺ = 355,37; ¹H RMN (D₆-DMSO): δ 8,95 (s br, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 3,07 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,61 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,95 (s, 6H), una señal (s) bajo disolvente.

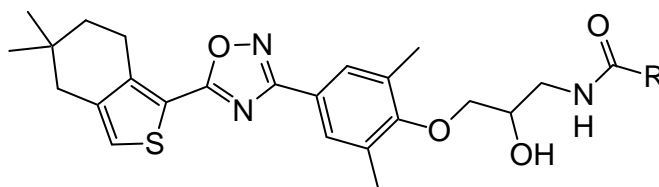
Ejemplo 128



15 a) Una solución de 4-[5-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenol (35 mg, 1,18 mmol) en isopropanol (17 ml) se trató con NaOH acuoso 2N (8,6 ml) seguido de epíclorohidrina (660 mg, 7,14 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 18 horas antes de diluirla con agua y extraerla dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se evaporaron y se secaron para proporcionar 3-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-5-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol (480 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido; CL-EM: t_R = 1,24 min, [M+1]⁺ = 411,31.

20 b) Una solución de 3-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-5-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol (500 mg, 1,18 mmol) en amoníaco metanólico 2N (7 ml) se calentó en un frasco sellado a 100 °C durante 5 minutos en un horno de microondas (300 W, refrigeración activa durante la irradiación). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativo (GROM-SIL ODS-4 HE, 75 x 30 mm ID, 10 μm, 20-95 % en acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar 1-amino-3-[4-[5-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-propan-2-ol (220 mg) en forma de un resina incolora; CL-EM: t_R = 0,92 min, [M+1]⁺ = 428,38.

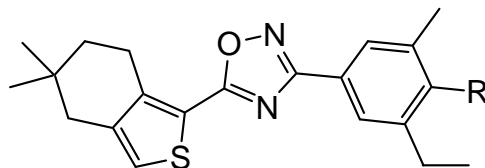
Ejemplos 129 y 130



30 El ácido carboxílico apropiado (25 μmoles) se disolvió en una solución de TBTU (8 mg, 25 μmol) en DMF (0,5 ml). Se agregó DIPEA (17 μl, 100 μmoles) y la mezcla se agitó durante 10 minutos antes de agregar 1-amino-3-[4-[5-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi]-propan-2-ol (9 mg, 20 μmol). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se separó por HPLC preparativa (Waters XBridge Prep C18, 19x50mm, 5μm, 20-95 % en acetonitrilo en agua que contenía 0,35 % de HCl) para proporcionar las amidas deseadas en forma de liofilizados incoloros.

Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
129		20	1,05	486,46
130		20	1,03	500,45

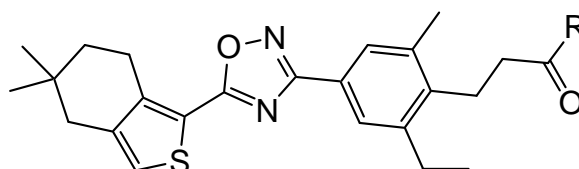
35

Ejemplos 131 a 134

Se prepararon los **ejemplos** siguientes de manera análoga a los Ejemplos previos usando el **ejemplo A** e Hidroxiamidina 2:

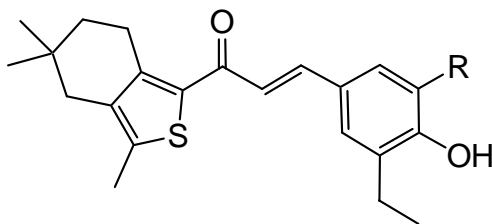
Ejemplo	R	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
131	OH	127	1,21	369,30
132		128	0,92	442,32
133		129	1,07	500,54
134		130	1,06	514,42

5

Ejemplos 135 y 136

10 A una solución de ácido 3-{4-[5-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenil}-propiónico (9 mg, 20 μmol) en DMF (0,5 ml), Se agregaron TBTU (7 mg, 22 μmol) y DIPEA (9 mg, 66 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de agregar la amina apropiada (100 μmol). La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se trató con ácido fórmico (25 μl), se diluyó con acetonitrilo (0,5 ml) y se separó por HPLC preparativa (Waters SymmetryC18 19x50mm 5μm, 20-100 % en acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar la amida deseada en forma de una resina incolora.

Ejemplo	R	CL-EM	
		t _R (min)	[M+H] ⁺
135		1,11	468,38
136		1,05	498,44

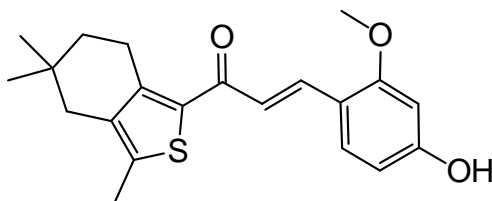
Ejemplos 137 a 138

5 Se prepararon los **ejemplos** siguientes de manera análoga al **ejemplo 22** a partir del **ejemplo C** y el Aldehído 1 o el Aldehído 2, respectivamente:

Ejemplo	R	CL-EM	
		t _R (min)	[M+H] ⁺
137	Metilo	1,17	369,11
138	Etilo	1,19	383,14

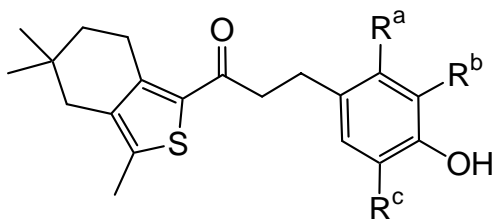
Ejemplo 137

10 ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,68 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,14 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,15 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,66 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,56 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,00 (s, 6H).

Ejemplo 139

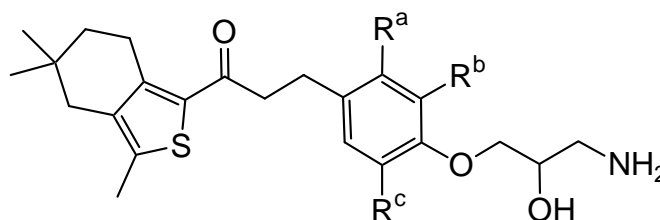
15 A una solución de 1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (832 mg, 3,74 mmol, **ejemplo C**) y 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído (683 mg, 4,49 mmol) en metanol (25 ml), se agregó NaOH (6,0 g, 150 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C y se agitó durante 16 horas. La suspensión de color castaño oliva oscuro se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EA (250 ml) y se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice, eluyendo con heptano:EA 3:2 para proporcionar 3-(4-hidroxi-2-metoxi-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propenona (794 mg) en forma de un sólido de color amarillo brillante; CL-EM: t_R = 1,09 min, [M+1]⁺ = 357,19.

20

Ejemplos 140 a 142

Se prepararon los **ejemplos** de manera análoga al **ejemplo 23**:

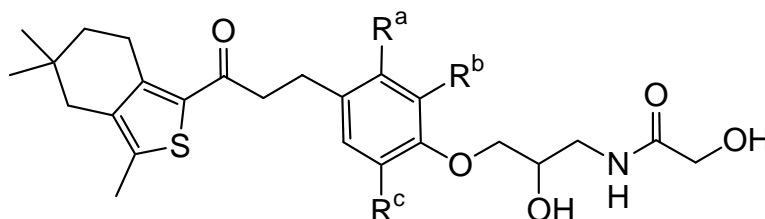
<u>Ejemplo</u>	R ^a	R ^b	R ^c	Preparado a partir del <u>ejemplo</u>	CL-EM	
					t _R (min)	[M+H] ⁺
140	H	metilo	etilo	137	1,16	371,27
141	H	etilo	etilo	138	1,18	385,33
142	OCH ₃	H	H	139	1,09	359,23

Ejemplos 143 a 145

Los ejemplos siguientes se prepararon de manera análoga al ejemplo 33:

<u>Ejemplo</u>	R ^a	R ^b	R ^c	Preparado a partir del <u>ejemplo</u>	CL-EM	
					t _R (min)	[M+H] ⁺
143	H	metilo	etilo	140	0,91	444,38
144	H	etilo	etilo	141	0,92	458,38
145	OCH ₃	H	H	142	0,88	432,31

5

Ejemplos 146 a 150

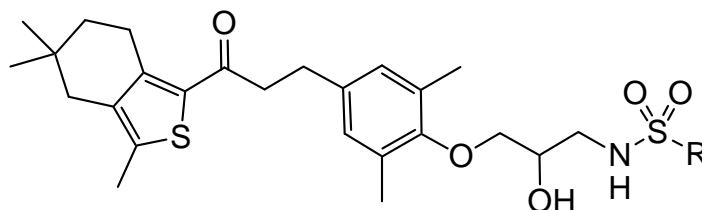
10 A una solución de ácido glicólico (1,5 eq.) en DCM (10 ml), se agregaron TBTU (1,3 eq.) y DIPEA (4,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de agregar la 3-[4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (0,5-1,0 mmol, 1, eq.). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora antes de agregar otra porción de ácido glicólico (0,7 eq.) y TBTU (0,6 eq.). La mezcla se agitó durante una hora más, se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las soluciones de lavado se extrajeron nuevamente con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre placas de TLC preparativa usando DCM que contenía 5 % de metanol para proporcionar la 2-hidroxi-N-(2-hidroxi-3-[4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro -benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi]-propil)-acetamida deseada en forma de una espuma casi incolora.

15

Ejemplo	R ^a	R ^b	R ^c	Preparado a partir del ejemplo	CL-EM	
					t _R (min)	[M+H] ⁺
146	H	metilo	metilo	33	1,00	488,17
147	H	metilo	etilo	143	1,03	502,19
148	H	etilo	etilo	144	1,05	516,21
149	H	Cl	OCH ₃	54	1,00	524,11
150	OCH ₃	H	H	145	0,97	490,14

Ejemplo 148

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,91 (s, 2H), 4,19 8s, 2H), 4,18-4,10 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 3H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,09-2,91 (m, 6H), 2,62 (q, J = 7,6 Hz, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 2H), 1,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 0,96 (s, 6H).

5 **Ejemplos 151 y 152**

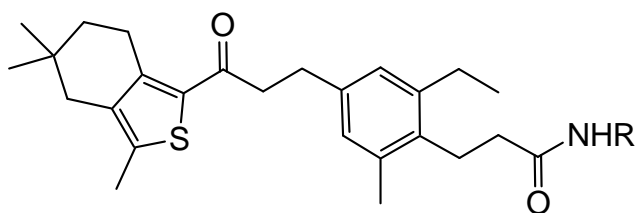
10 A una solución de 3-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (0,2-0,5 mmol, 1 eq.) en DMSO (2 ml) se agregó la sal de potasio de alcansulfonamida apropiada (3,0 eq.). La mezcla se agitó a 50 °C durante 20 horas antes de diluirla con EA (75 ml) y lavarla con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico seguido de agua. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El producto bruto se cromatografió sobre placas de TLC preparativas con DCM que contenía 10 % de metanol para obtener la N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-alcansulfonamida deseada en forma de una espuma beis.

Ejemplo	R	CL-EM	
		t _R (min)	[M+H] ⁺
151	metilo	1,06	508,27
152	etilo	1,09	522,30

15 **Ejemplo 151**

¹H RMN(CDCl₃): δ 6,88 (s, 2H), 4,83 (t br, J = 6 Hz, 1H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,36-3,27 (, 1H), 3,06-3,00 (m, 6H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,79 (d br, J = 4 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,97 (s, 6H).

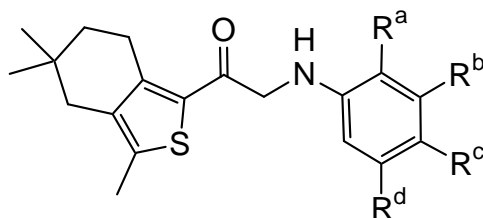
Ejemplos 153 y 154



5 A una solución de ácido 3-{2-etil-6-metil-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenil}-propiónico (8,5 mg, 20 μmol) en DMF (0,5 ml), se agregaron TBTU (7 mg, 22 μmol) y DIPEA (9 mg, 66 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de agregar la amina apropiada (100 μmol). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se trató con ácido fórmico (25 μl), se diluyó con acetonitrilo (0,5 ml) y se separó por HPLC preparativa (Waters SymmetryC18 19x50mm 5 μm , 20-100 % en acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar la amida deseada en forma de una resina incolora.

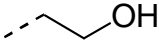
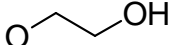
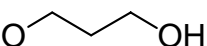
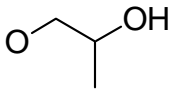
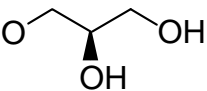
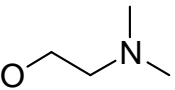
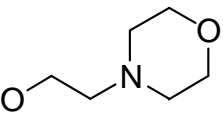
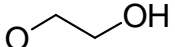
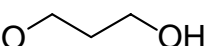
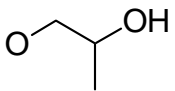
<u>Ejemplo</u>	R	CL-EM	
		t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
153		1,09	470,30
154		1,03	499,92

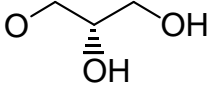
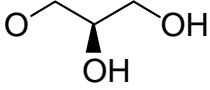
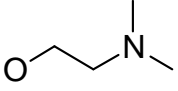
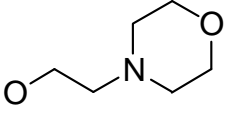
10

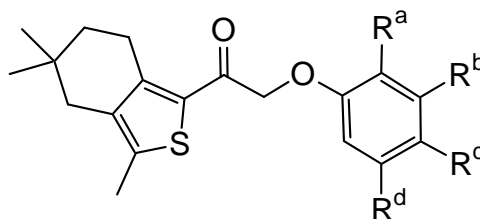
Ejemplos 155 a 179

15 A las anilinas apropiadas (50 μmol , 2 eq.) y K_2CO_3 (10,5 mg, 75 μmol) se agregó una solución de 2-bromo-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (7,5 mg, 25 μmol) en acetona (0,7 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de filtrarla. El disolvente del filtrado se evaporó y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Symmetry C18 5 μm , 19x50 mm, 20-95 % en acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) para obtener la 2-fenilamino-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo [c]tiofen-1-il)-etanona deseada.

<u>Ejemplo</u>	R^a	R^b	R^c	R^d	CL-EM	
					t_R (min)	$[\text{M}+\text{H}]^+$
155	H	H	H	H	1,13	314,38
156	CH_3	H	H	H	1,17	328,30
157	CH_2CH_3	H	H	H	1,20	342,39
158	H	CH_3	H	CH_3	1,16	342,33

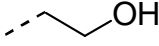
Ejemplo	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	CL-EM	
					t _R (min)	[M+H] ⁺
159	H	CF ₃	H	H	1,19	382,32
160	OCH ₃	H	H	H	1,16	344,32
161	H	H	OCH ₃	H	1,02	344,31
162	CH ₃	H	OCH ₃	H	1,11	358,35
163	OCH ₃	H	OCH ₃	H	1,07	374,25
164	OCH ₃	H	H	CF ₃	1,21	412,12
165	H	H	OCH ₃	CF ₃	1,17	412,29
166	H	H		H	1,02	358,34
167	H	H		H	0,93	374,35
168	H	H		H	0,95	388,31
169	H	H		H	0,96	388,34
170	H	H		H	0,87	404,28
171	H	H		H	0,71	401,32
172	H	H		H	0,86	443,36
173	CH ₃	H		H	1,02	388,30
174	CH ₃	H		H	1,04	402,24
175	CH ₃	H		H	1,05	402,23

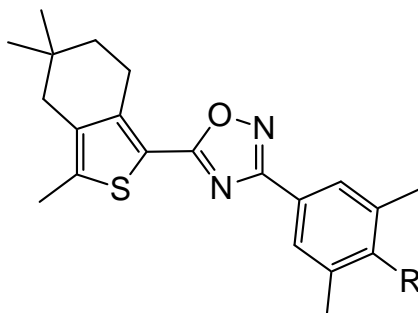
Ejemplo	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	CL-EM	
					t _R (min)	[M+H] ⁺
176	CH ₃	H		H	0,95	418,23
177	CH ₃	H		H	0,95	418,26
178	CH ₃	H		H	0,72	415,40
179	CH ₃	H		H	0,90	457,42

Ejemplos 180 a 185

5 A los fenoles apropiados (50 μmol , 2 eq.) y K_2CO_3 (10,5 mg, 75 μmol) se agregó una solución de 2-bromo-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-etanona (7,5 mg, 25 μmol) en acetona (0,7 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de filtrarla. El disolvente del filtrado se evaporó y el producto bruto se purificó por HPLC preparativo (Symmetry C18 5 μm , 19x50 mm, 20-95 % en acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar la 2-fenoxi-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c] tiofen-1-il)-etanona deseada.

10

Ejemplo	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	CL-EM	
					t _R (min)	[M+H] ⁺
180	H	H	H	H	1,13	315,26
181	H	CH ₃	H	CH ₃	1,18	343,28
182	OCH ₃	H	H	H	1,12	345,26
183	H	CF ₃	H	H	1,18	383,30
184	H	H		H	1,05	359,32
185	OCH ₃	H	-CH ₂ OH	H	1,02	375,34

Ejemplos 186 a 188

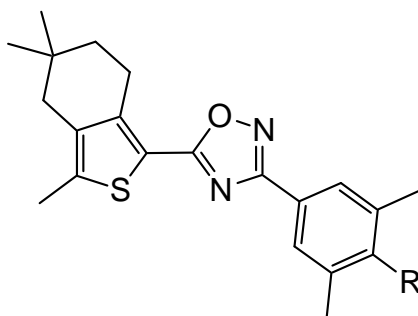
Se prepararon los **ejemplos** siguientes de manera análoga a los **ejemplos** previos usando el **ejemplo C** e Hidroxiamidina 1:

5

Ejemplo	R	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
186	OH	127	1,21	369,26
187		128	0,94	442,28
188		129	1,08	500,45

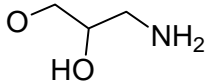
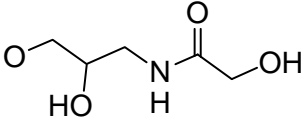
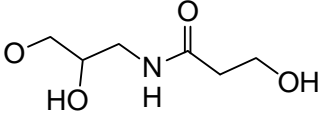
Ejemplo 186

¹H RMN (D₆-DMSO): δ 8,91 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 3,04 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,57 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,96 (s, 6H).

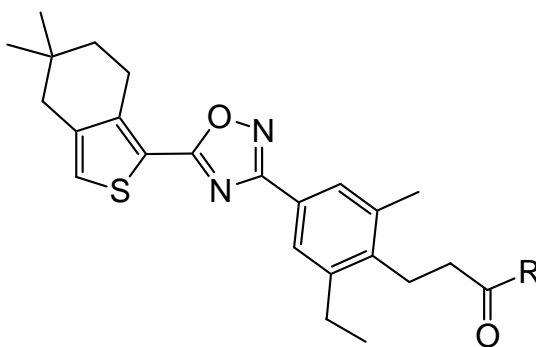
10 **Ejemplos 189 a 192**

Se prepararon los **ejemplos** siguientes de manera análoga a los **ejemplos** previos usando el **ejemplo C** e Hidroxiamidina 2:

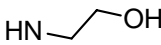
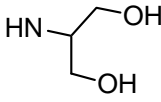
Ejemplo	R	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺

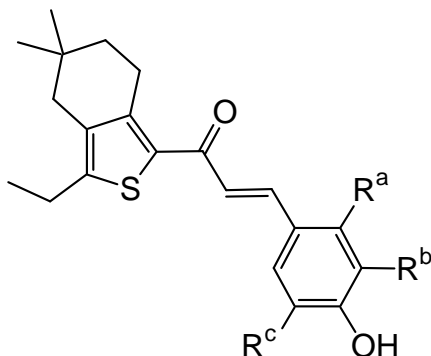
189	OH	127	1,23	383,27
190		128	0,95	456,47
191		129	1,10	514,41
192		130	1,09	528,52

Ejemplos 193 y 194



Se prepararon los **ejemplos** siguientes de manera análoga a los **ejemplos** previos usando el Intermedio 3:

Ejemplo	R	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
193		135	1,15	482,36
194		136	1,09	512,31

Ejemplos 195 a 199

Se prepararon los **ejemplos** siguientes de manera análoga a los **ejemplos** previos usando el **ejemplo C** y benzaldehídos que pueden obtenerse comercialmente o los aldehídos 1 y 2 descritos:

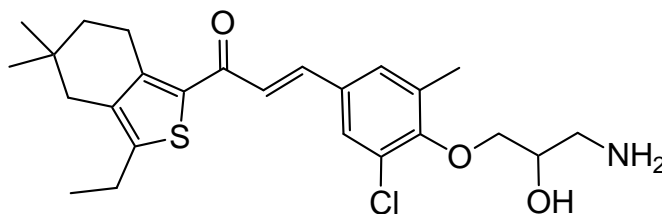
Ejemplo	R ^a	R ^b	R ^c	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
					t _R (min)	[M+H] ⁺
195	H	metilo	etilo	22	1,19	383,29
196	H	etilo	etilo	22	1,21	397,33
197	H	metilo	Cl	22	1,19	389,2
198	H	OCH ₃	Cl	22	1,16	405,04
199	OCH ₃	H	H	139	1,11	371,38

5

Ejemplo 198

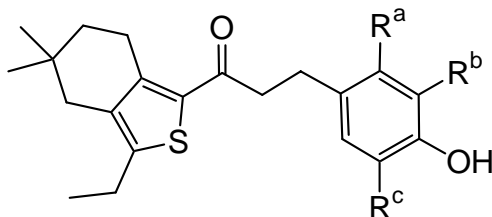
¹H RMN (CDCl₃): δ 7,60 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,15 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,78 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 2H), 1,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,99 (s, 6H).

10

Ejemplo 200

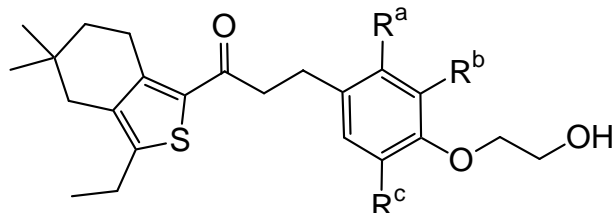
Se preparó 3-[4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-cloro-5-metil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofen-1-il)-propenona de manera análoga al **ejemplo 33** a partir del **ejemplo 197**; CL-EM: t_R = 0,93 min, [M+1]⁺ = 462,30.

15

Ejemplos 201 a 205

Los **ejemplos** siguientes se prepararon a partir de los **ejemplos** previos de manera análoga al **ejemplo 23**:

Ejemplo	R ^a	R ^b	R ^c	Preparado a partir del ejemplo	CL-EM	
					t _R (min)	[M+H] ⁺
201	H	metilo	etilo	195	1,17	385,31
202	H	etilo	etilo	196	1,19	399,34
203	H	metilo	Cl	197	1,16	391,23
204	H	OCH ₃	Cl	198	1,13	407,16
205	OCH ₃	H	H	199	1,10	373,09

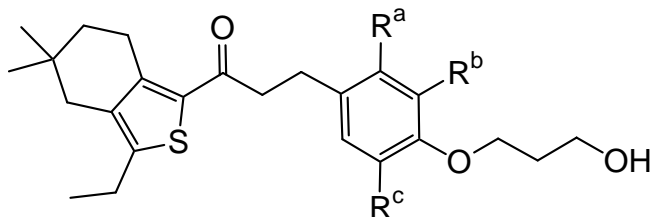
5 **Ejemplos 206 a 210**

Los **ejemplos** siguientes se prepararon a partir de los **ejemplos** previos de manera análoga al **ejemplo 66**:

Ejemplo	R ^a	R ^b	R ^c	Preparado a partir del ejemplo	CL-EM	
					t _R (min)	[M+H] ⁺
206	H	metilo	etilo	201	1,16	429,38
207	H	etilo	etilo	202	1,18	443,36
208	H	metilo	Cl	203	1,15	435,03
209	H	OCH ₃	Cl	204	1,18	451,09
210	OCH ₃	H	H	205	1,12	417,12

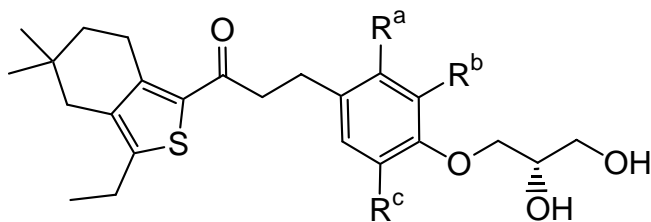
Ejemplo 208

- 10 ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,09-3,00 (m, 4H), 2,97-2,90 (m, 2H), 2,72 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplos 211 a 214

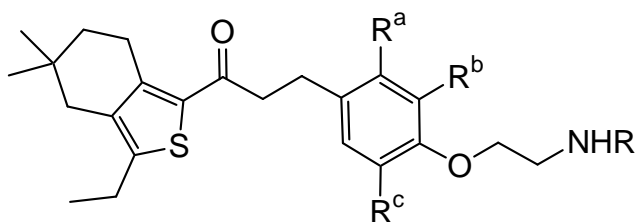
Los **ejemplos** siguientes se prepararon a partir de los **ejemplos** previos de manera análoga al **ejemplo 68**:

Ejemplo	R ^a	R ^b	R ^c	Preparado a partir del ejemplo	CL-EM	
					t _R (min)	[M+H] ⁺
211	H	metilo	etilo	201	1,17	443,21
212	H	etilo	etilo	202	1,19	457,39
213	H	OCH ₃	Cl	204	1,14	465,32
214	OCH ₃	H	H	205	1,13	431,35

5 **Ejemplos 215 a 217**

Los **ejemplos** siguientes se prepararon a partir de los **ejemplos** previos de manera análoga al **ejemplo 68**:

Ejemplo	R ^a	R ^b	R ^c	Preparado a partir del ejemplo	CL-EM	
					t _R (min)	[M+H] ⁺
215	H	metilo	etilo	201	1,09	459,37
216	H	etilo	etilo	202	1,12	473,39
217	OCH ₃	H	H	205	1,04	447,32

Ejemplos 218 a 223

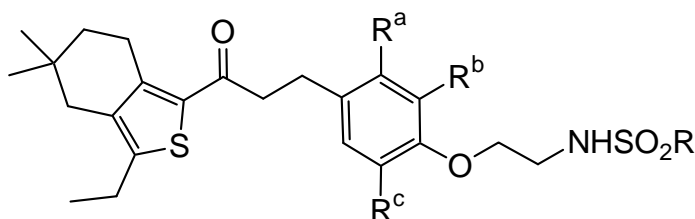
10

Los **ejemplos** siguientes se prepararon de manera análoga al **ejemplo 112** usando los **ejemplos** previos:

Ejemplo	R ^a	R ^b	R ^c	R	Preparado a partir del ejemplo	CL-EM	
						t _R (min)	[M+H] ⁺
218	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	201	0,94	428,15
219	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	202	0,97	442,35
220	H	CH ₃	Cl	H	203	0,93	434,21
221	H	OCH ₃	Cl	H	204	0,92	450,13
222	OCH ₃	H	H	H	205	0,89	416,33
223	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	65	0,94	428,30

Ejemplo 220

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,03 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,952 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,11-3,00 (m, 6H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,73 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,54 8t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,97 8s, 6H).

Ejemplos 224 a 230

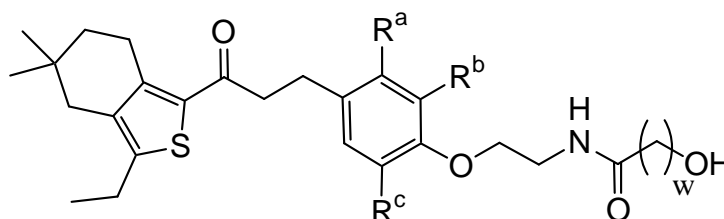
Una solución de la 3-[4-(2-amino-etoxi)-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona sustituida (50-200 μmol, 1 eq.) en DCM (2 ml) se trató con DIPEA (1,6 eq.) seguido de un cloruro de alcanosulfonilo apropiado (1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con DCM y se lavó con salmuera seguido de agua. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó. El producto bruto se cromatografió sobre placas de TLC preparativa con DCM que contenía 5-10 % de metanol o con heptano:EA 1:1 para proporcionar la N-(2-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-fenoxi}-etil)-alcansulfonamida deseada en forma de una resina de color amarillo pálido casi incolora.

Ejemplo	R ^a	R ^b	R ^c	R	Preparado a partir del ejemplo	CL-EM	
						t _R (min)	[M+H] ⁺
224	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	112	1,15	492,15
225	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	218	1,16	506,37
226	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	218	1,18	520,39
227	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	219	1,17	520,35
228	H	CH ₃	Cl	CH ₃	220	1,16	512,33
229	H	OCH ₃	Cl	CH ₃	221	1,14	528,18

<u>Ejemplo</u>	R ^a	R ^b	R ^c	R	Preparado a partir del <u>ejemplo</u>	CL-EM	
						t _R (min)	[M+H] ⁺
230	OCH ₃	H	H	CH ₃	222	1,12	494,38

Ejemplo 225

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,92-6,88 (m, 2H), 4,91 (t br, J = 6 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,52 (q, J = 5,3 Hz, 2H), 3,09-3,02 (m, 6H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,72 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,54 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplos 231 a 237

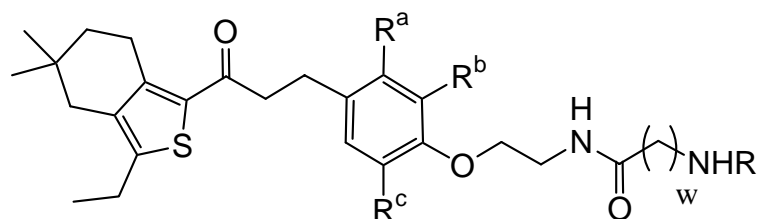
A una solución de la 3-[4-(2-amino-etoxi)-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona sustituida (0,1-2 mmol, 1 eq.) en DCM (2-20 ml), se agregó DIPEA (4 eq.) y TBTU (1,4 eq.) seguido de ácido glicólico o bien de ácido 3-hidroxi-propiónico (1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1-3 horas antes de diluirla con DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, y se filtró. El disolvente del filtrado se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre placas de TLC preparativa o bien por CC sobre gel de sílice eluyendo con DCM que contenía 5-10 % de metanol para proporcionar la N-(2-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-fenoxi}-etil)-hidroxialquilamida en forma de una resina de color amarillo pálido casi incolora.

<u>Ejemplo</u>	R ^a	R ^b	R ^c	w	Preparado a partir del <u>ejemplo</u>	CL-EM	
						t _R (min)	[M+H] ⁺
231	H	CH ₃	CH ₃	1	112	1,10	472,48
232	H	CH ₃	CH ₃	2	112	1,09	486,41
233	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	1	218	1,11	486,40
234	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	1	219	1,14	500,38
235	H	CH ₃	Cl	1	220	1,12	492,38
236	H	OCH ₃	Cl	1	221	1,10	508,15
237	OCH ₃	H	H	1	222	1,07	474,37

Ejemplo 231

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,01 (t br, J = 5 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 4,16 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,71 (q, J = 5,3 Hz, 2H), 3,09-3,00 (m, 4H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,73 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,67 (t br, J = 4 Hz, 1H), 2,30 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplos 238 a 250

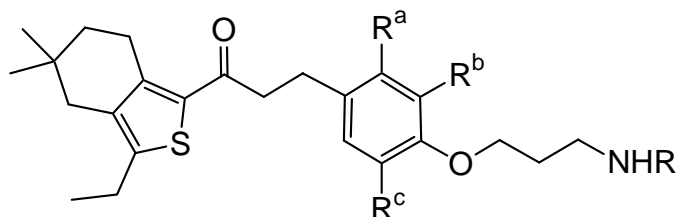


5 A una solución del aminoácido BOC-protegido (1,5 eq.) en DCM (2-20 ml), se agregaron TBTU (1,4 eq.) y DIPEA (4 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de agregar una solución de la 3-[4-(2-amino-etoxi)-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona apropiadamente sustituida (0,1-2 mmol, 1 eq.) en DCM (2-5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1-3 horas antes de diluirla con DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, y se filtró. El disolvente del filtrado se evaporó y el residuo se disolvió en HCl 4N en dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 a 90 minutos antes de diluirla con DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente del filtrado se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre placas de TLC preparativas usando DCM que contenía 5-10 % de NH₃ 7N en metanol para proporcionar la amino-N-(2-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-fenoxi}-etil)-alquilamida deseada en forma de una resina de color amarilla pálida.

Ejemplo	R ^a	R ^b	R ^c	R	w	Preparado a partir del ejemplo	CL-EM	
							t _R (min)	[M+H] ⁺
238	H	CH ₃	CH ₃	H	1	112	0,92	471,37
239	H	CH ₃	CH ₃	H	2	112	0,92	485,42
240	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1	112	0,93	485,40
241	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2	112	0,93	499,45
242	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	1	218	0,92	485,21
243	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	1	218	0,95	499,44
244	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2	218	0,95	513,47
245	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃	1	219	0,96	513,44
246	H	OCH ₃	Cl	H	1	221	0,91	507,27
247	H	OCH ₃	Cl	CH ₃	1	221	0,92	521,18
248	H	OCH ₃	Cl	CH ₃	2	221	0,93	535,19
249	OCH ₃	H	H	1	1	222	0,91	487,19
250	OCH ₃	H	H	2	1	222	0,91	501,22

15 **Ejemplo 243**

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,78 (s br, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,83 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,69 (q, J = 5,2 Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,10-3,00 (m, 4H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,72 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,54 8t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,97 (s, 6H).

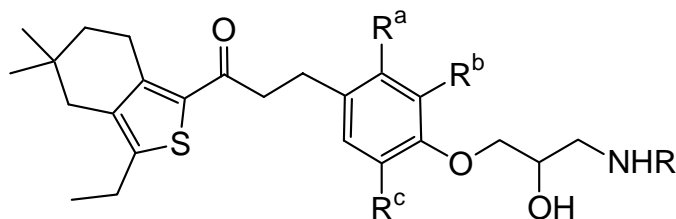
Ejemplos 251 a 270

Los **ejemplos** siguientes se prepararon de manera análoga a los **ejemplos** previos a partir del **ejemplo 119**.

Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
						t _R (min)	[M+H] ⁺
251	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	223	0,96	442,32
252	H	CH ₃	CH ₃	SO ₂ CH ₃	224	1,15	506,07
253	H	CH ₃	CH ₃	SO ₂ CH ₂ CH ₃	224	1,18	520,42
254	H	CH ₃	CH ₃	COCH ₂ OH	231	1,12	486,46
255	H	CH ₃	CH ₃	COCH ₂ NHCH ₃	238	0,94	499,26
256	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	119	0,96	442,42
257	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ OH	231	1,13	500,25
258	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ NHCH ₃	238	0,95	513,42
259	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	238	0,96	527,30
260	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	119	0,97	456,37
261	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ OH	231	1,15	514,46
262	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ NHCH ₃	238	0,97	527,44
263	H	OCH ₃	Cl	H	119	0,93	464,30
264	H	OCH ₃	Cl	SO ₂ CH ₃	224	1,15	542,25
265	H	OCH ₃	Cl	COCH ₂ OH	231	1,10	522,27
266	H	OCH ₃	Cl	COCH ₂ NH ₂	238	0,92	521,28
267	H	OCH ₃	Cl	COCH ₂ NHCH ₃	238	0,93	535,29
268	OCH ₃	H	H	H	119	0,92	430,35
269	OCH ₃	H	H	SO ₂ CH ₃	224	1,13	508,36
270	OCH ₃	H	H	COCH ₂ OH	231	1,09	488,43

Ejemplo 254

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,88 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,84 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,61 (q, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,08-3,00 (m, 4H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,72 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,42 (s br, 1H), 2,30 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,03 (p, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,54 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,97 (s, 6H).

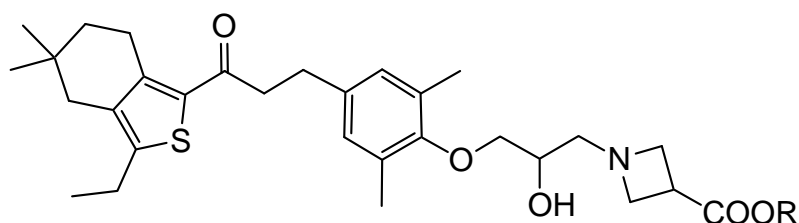
5 **Ejemplos 271 a 319**

Los **ejemplos** siguientes se prepararon de manera análoga a los **ejemplos** previos a partir del **ejemplo 65**:

Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
						t _R (min)	[M+H] ⁺
271	H	CH ₃	CH ₃	H	33	0,92	444,30
272	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	34	0,95	458,10
273	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	33	0,94	458,42
274	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	33	0,95	472,46
275	H	CH ₃	Cl	H	33	0,92	464,06
276	H	OCH ₃	Cl	H	33	0,90	480,08
277	OCH ₃	H	H	H	33	0,89	446,32
278	H	CH ₃	CH ₃	SO ₂ CH ₃	151	1,10	522,42
279	H	CH ₃	CH ₃	SO ₂ CH ₂ CH ₃	151	1,11	536,11
280	H	CH ₃	CH ₃	SO ₂ NHCH ₃	151	1,09	537,10
281	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	SO ₂ CH ₃	151	1,11	536,14
282	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	SO ₂ CH ₂ CH ₃	151	1,13	550,29
283	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	SO ₂ NHCH ₃	151	1,10	551,33
284	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	SO ₂ CH ₃	151	1,14	550,41
285	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	SO ₂ CH ₂ CH ₃	151	1,10	542,00
286	H	OCH ₃	Cl	SO ₂ CH ₃	151	1,09	558,08
287	H	OCH ₃	Cl	SO ₂ CH ₂ CH ₃	151	1,11	572,18

Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
						t _R (min)	[M+H] ⁺
288	H	OCH ₃	Cl	SO ₂ NHCH ₃	151	1,08	573,07
289	OCH ₃	H	H	SO ₂ CH ₃	151	1,06	524,33
290	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ COOCH ₃	42	0,97	516,46
291	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ COO-CH ₃	42	0,98	530,46
293	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ COOCH ₂ -CH ₃	42	0,99	530,55
294	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ COO-CH ₂ CH ₃	42	1,00	544,48
297	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	37	0,93	502,23
298	H	CH ₃	CH ₃	COCH ₂ OH	231	0,92	444,29
299	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ OH	231	1,05	516,42
300	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ OH	231	1,08	530,39
301	H	CH ₃	Cl	COCH ₂ OH	231	1,04	522,06
302	H	OCH ₃	Cl	COCH ₂ OH	231	1,04	538,35
303	OCH ₃	H	H	COCH ₂ OH	231	1,01	504,24
304	H	CH ₃	CH ₃	COCH ₂ NH ₂	238	0,90	501,16
305	H	CH ₃	CH ₃	COCH ₂ NHCH ₃	238	0,91	515,28
306	H	CH ₃	CH ₃	COCH ₂ CH ₂ NH-CH ₃	238	0,91	529,28
307	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ NH ₂	238	0,93	515,49
308	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ NHCH ₃	238	0,93	529,28
309	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ CH ₂ NH-CH ₃	238	0,91	543,26
310	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ NHCH ₃	238	0,92	543,40
311	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ CH ₂ NH-CH ₃	238	0,93	557,40
312	H	CH ₃	Cl	COCH ₂ NH ₂	238	0,89	521,14
313	H	CH ₃	Cl	COCH ₂ NHCH ₃	238	0,92	535,50

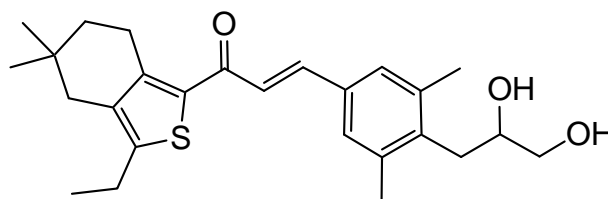
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R	Preparado de manera análoga al <u>ejemplo</u>	CL-EM	
						t _R (min)	[M+H] ⁺
314	H	CH ₃	Cl	COCH ₂ CH ₂ NH-CH ₃	238	0,92	549,40
315	H	OCH ₃	Cl	COCH ₂ NH ₂	238	0,89	537,11
316	H	OCH ₃	Cl	COCH ₂ NHCH ₃	238	0,90	551,13
317	H	OCH ₃	Cl	COCH ₂ CH ₂ NH-CH ₃	238	0,90	565,15
318	OCH ₃	H	H	COCH ₂ NHCH ₃	238	0,89	517,21
319	OCH ₃	H	H	COCH ₂ CH ₂ NH-CH ₃	238	0,89	531,20



<u>Ejemplo</u>	R	Preparado de manera análoga al <u>ejemplo</u>	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
292	CH ₃	42	0,98	542,48
295	CH ₂ CH ₃	42	0,99	556,54
296	H	42	0,94	528,08

Ejemplo 295 (como sal de formiato)

- 5 ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,32 (s br, 1H), 6,87 (s, 2H), 5,92 (s br, 1H), 4,50-4,30 (m, 3H), 4,23 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,11 (dd, J = 8,2, 10,0 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 7,6, 10,0 Hz, 1H), 3,81-3,65 (m, 3H), 3,41 (dd, J = 2,9, 12,9 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 2,9, 12,3 Hz, 1H), 3,08-3,00 (4H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,72 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,30 8s, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplo 320

10

a) Una solución de 2,5-dibromoxileno (8,0 g, 30,3 mmol) en éter dietílico (120 ml) se enfrió a -78 °C y luego se trató con n-butililitio (20 ml, 1,6 M en hexano). Después de agitar durante 40 minutos, se agregó lentamente DMF (6 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió nuevamente a -78 °C

antes de agregar otra porción de n-butillitio (5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. La reacción se inactivó mediante agregado de 5 % de HCl acuoso. La mezcla se extrajo con EA, y el extracto se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 5:1 para proporcionar 4-bromo-3,5-dimetil-benzaldehído (8,2 g) en forma de un sólido banco blando.

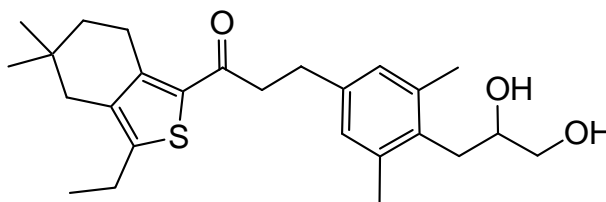
5 b) Una solución de 4-bromo-3,5-dimetil-benzaldehído (8,15 g, 38,25 mmol), ácido p-toluensulfónico (50 mg) y 1,3-propandiol (9,5 ml) en tolueno (100 ml) se calentó a 110 °C durante 3 horas. El frasco de reacción se equipó con un aparato Dean-Stark y se continuó el calentamiento a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y el disolvente se eliminó al vacío. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 para proporcionar 2-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-[1,3]dioxano (5,97 g) en forma de un aceite incoloro.

10 c) Se preparó el correspondiente reactivo de Grignard- a partir de 2-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-[1,3]dioxano (2,5 g, 9,22 mmol) y Mg (258 mg, 10,6 mmol) en THF (50 ml). A este reactivo, se agregó bromuro de alilo (1,23 g, 10,14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó (40 °C) y se agitó durante 16 horas. La reacción se inactivó mediante agregado de agua. La mezcla se extrajo con EA. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró. El producto bruto se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 10:1 para proporcionar 2-(4-allyl-3,5-dimetil-fenil)-[1,3]dioxano (1,8 g) en forma de un aceite incoloro; CL-EM: t_R = 1,02 min, [M+1]⁺ = 233,22, ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,12 (s, 2H), 5,94-5,80(m, 1H), 5,44 s, 1H), 4,95 (dd, J = 1,8, 10,0 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 1,8, 17,0 Hz, 1H), 4,30-4,21 (m, 2H), 4,04-3,92 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,32-2,26 (m, 8H).

20 d) Una solución de 2-(4-allyl-3,5-dimetil-fenil)-[1,3]dioxano (790 mg, 3,4 mmol) en acetona (10 ml) se trató con OsO₄ (1 ml de una solución al 2,5 % en terc-butanol), hidrato de NMO (551 mg, 4,08 mmol) y agua (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas antes de diluirla con DCM, se lavó con una solución de ácido cítrico acuosa al 10 % (2x50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto cristalizó a partir de DCM/heptano para proporcionar 3-(4-[1,3]dioxan-2-il-2,6-dimetil-fenil)-propan-1,2-diol (335 mg) en forma de un polvo gris; ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,15 (s, 2H), 5,42 8s, 1H), 4,26 (dd, J = 4,6, 10,6 Hz, 2H), 3,98 (dt, J_d = 1,8 Hz, J_t = 12,3 Hz, 2H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,66 (dd, J = 2,9, 11,1 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 7,0 11,1 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 8,8, 14,1 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 5,3, 13,5 Hz, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,30-2,14 (m, 2H), 1,90 (s br, 2H).

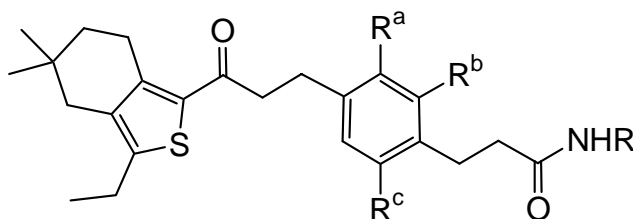
30 e) Una solución de ácido 3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tíofen-1-carboxílico (65 mg, 0,275 mmol) y 3-(4-[1,3]dioxan-2-il-2,6-dimetil-fenil)-propan-1,2-diol (95 mg, 0,356 mmol) en etanol (2 ml) y HCl 4N en isopropanol (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 semana. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre placa de TLC preparativas con EA para proporcionar 3-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tíofen-1-il)-propanona (82 mg) en forma de una resina amarilla; CL-EM: t_R = 1,11 min, [M+1] = 427,36,

Ejemplo 321



35 A una solución de 3-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tíofen-1-il)-propanona (82 mg) en etanol (5 ml), se agregó Pd/C (30 mg, 10 % Pd) y la suspensión se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente en atmósfera de 100 kPa de H₂. El catalizador se separó por filtración y el disolvente del filtrado se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre placa de TLC preparativas con EA para proporcionar 3-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tíofen-1-il)-propan-1-ona (15 mg) en forma de una resina beis; CL-EM: t_R = 1,10 min, [M+1] = 429,38.

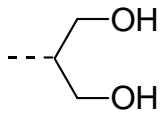
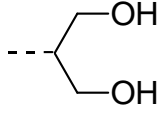
Ejemplos 322 a 333

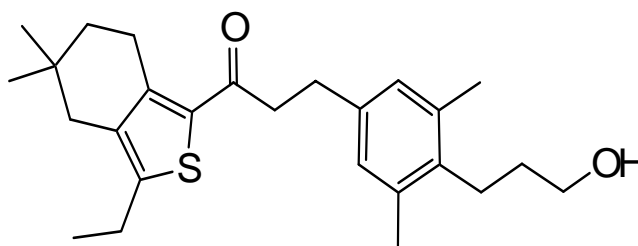


Los **ejemplos** siguientes se prepararon a partir del intermedio 4 y del intermedio 5, respectivamente, y las aminas apropiadas de manera análoga al **ejemplo 135**. Los aminoácidos se acoplaron como sus ésteres de ácido

carboxílico, los cuales se disociaron en una segunda etapa a continuación de la reacción del acoplamiento, mediante agitación del éster correspondiente en metanol en presencia de NaOH acuoso 2N a temperatura ambiente durante 1 hora. Las mezclas de reacción se separaron por HPLC preparativa (Phenomenex Gemini C18, 5 μ m 110A, 20-95 % en acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar las 3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-fenil}-propionamidas deseadas en forma de resinas incoloras.

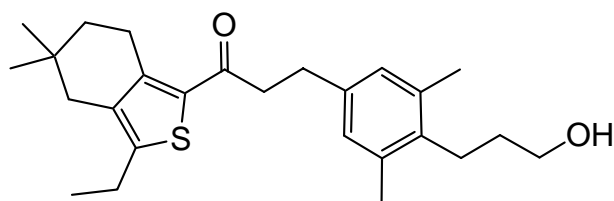
5

<u>Ejemplo</u>	R ^a	R ^b	R ^c	R	CL-EM	
					t _R (min)	[M+H] ⁺
322	H	CH ₃	CH ₃	H	1,14	426,35
323	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	1,09	470,41
324	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	1,11	484,50
325	H	CH ₃	CH ₃		1,04	500,07
326	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ COOCH ₃	1,15	498,40
327	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	1,16	512,43
328	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ COOH	1,08	484,39
329	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ COOH	1,09	498,39
330	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	1,10	484,46
331	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃		1,05	514,45
332	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ COOCH ₃	1,16	512,45
333	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ COOH	1,05	514,45

Ejemplo 334

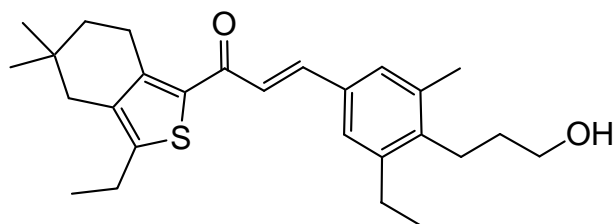
10 Se preparó 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetil-fenil]-propenona de manera análoga al **ejemplo 15** condensando el **ejemplo R** y el Aldehído 7; CL-EM: t_R = 1.19 min, [M+1]⁺ = 411,48.

Ejemplo 335



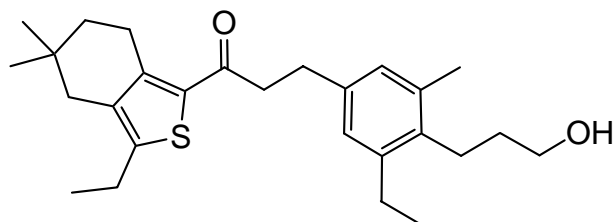
De manera análoga al **ejemplo 16**, la hidrogenación del **ejemplo 334** proporciona la 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona; CL-EM: $t_R = 1.17$ min, $[M+1]^+ = 413,40$.

5 **Ejemplo 336**



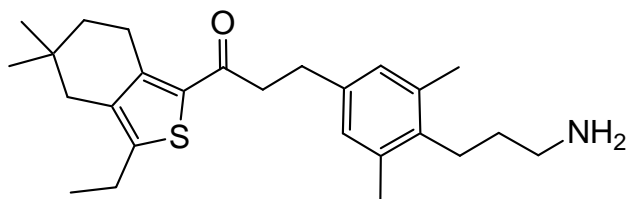
La 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(3-hidroxi-propil)-3-etil-5-metil-fenil]-propenona preparado de manera análoga al **ejemplo 15** condensando el **ejemplo R** y el aldehído 8; CL-EM: $t_R = 1.21$ min, $[M+1]^+ = 425,40$.

10 **Ejemplo 337**



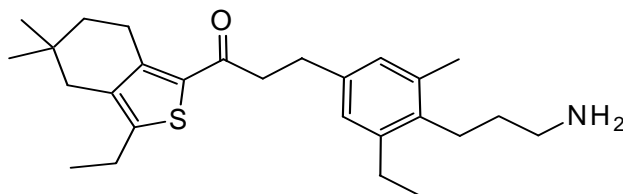
De manera análoga al **ejemplo 16**, la hidrogenación del **ejemplo 336** proporcionó la 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(3-hidroxi-propil)-3-etil-5-metil-fenil]-propan-1-ona; CL-EM: $t_R = 1.19$ min, $[M+1]^+ = 427,40$.

15 **Ejemplo 338**

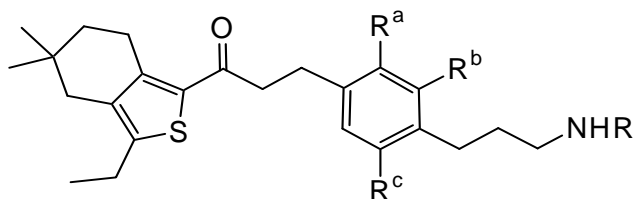


a) Una solución de 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona (135 mg, 0,328 mmol, **ejemplo 335**) en DCM se trató con DIPEA (70 mg, 0,525 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (45 mg, 0,394 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas antes de diluirla con DCM y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico 0,5 M seguido de salmuera. El extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó para proporcionar éster 3-[4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil]-propílico de ácido metanosulfónico (165 mg) en forma de una resina de color amarillo; CL-EM: $t_R = 1,20$ min, $[M+1]^+ = 491,36$.

b) Una solución de éster 3-[4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil]-propílico de ácido metanosulfónico (160 mg, 0,326 mmol) en NH_3 7N en metanol se agitó a 70 °C durante 16 horas en un frasco sellado. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por CC sobre gel de sílice eluyendo con DCM que contenía 7 % de metanol para proporcionar 3-[4-(3-amino-propil)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (101 mg) en forma de una resina de color amarillo pálido; CL-EM: $t_R = 0.95$ min, $[M+1]^+ = 412.36$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 6.87 (s, 2H), 3,09-3,00 (m, 4H), 2,97-2,88 (m, 4H), 2,76-2,60 (m, 6H), 2,30 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,54 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 339

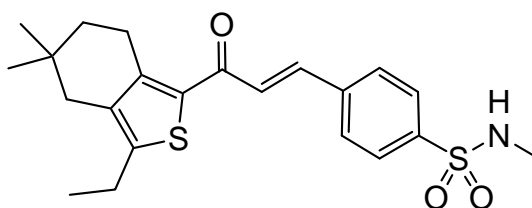
Se preparó 3-[4-(3-amino-propil)-3-etil-5-metil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona de manera análoga al **ejemplo 338** a partir del **ejemplo 337**; CL-EM: $t_R = 0,97$ min, $[M+H]^+ = 426,45$.

5 **Ejemplos 340 a 351**

Se prepararon los **ejemplos** siguientes a partir del **ejemplo 338** o bien del **ejemplo 339** de manera análoga a los **ejemplos** previos:

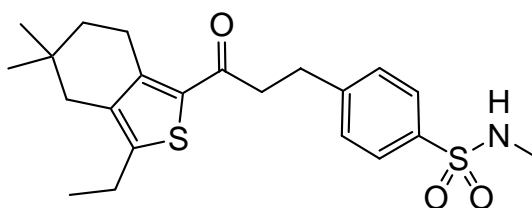
Ej.	R ^a	R ^b	R ^c	R	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
						t_R (min)	$[M+H]^+$
340	H	CH ₃	CH ₃	COCH ₂ OH	231	1,12	470,45
341	H	CH ₃	CH ₃	COCH ₂ CH ₂ OH	231	1,11	484,39
342	H	CH ₃	CH ₃	COCH ₂ NH ₂	238	0,96	469,44
343	H	CH ₃	CH ₃	COCH ₂ NHCH ₃	238	0,97	483,47
344	H	CH ₃	CH ₃	COCH ₂ CH ₂ NH ₂	238	0,97	483,44
345	H	CH ₃	CH ₃	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	238	0,97	497,42
346	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ OH	231	1,14	484,44
347	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ CH ₂ OH	231	1,13	498,43
348	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ NH ₂	238	0,97	483,40
349	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ NHCH ₃	238	0,98	497,50
350	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ CH ₂ NH ₂	238	0,98	497,49
351	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	238	0,99	511,47

10 **Ejemplo 352**



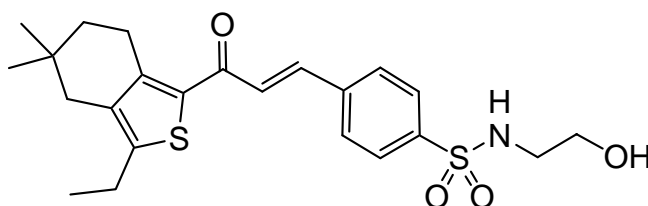
Se preparó 4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propenil]-N-metil-bencensulfonamida de manera análoga al **ejemplo 15** mediante condensación del **ejemplo R** y el aldehído 9; CL-EM: $t_R = 1,12$ min, $[M+1]^+ = 418,25$.

5 **Ejemplo 353**



De manera análoga al **ejemplo 16**, la hidrogenación del **ejemplo 352** proporcionó 4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-N-metil-bencensulfonamida; CL-EM: $t_R = 1,11$ min, $[M+1]^+ = 420,25$.

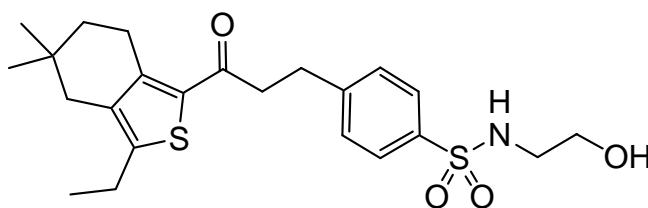
Ejemplo 354



10

Se preparó 4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propenil]-N-(2-hidroxi-etil)-bencensulfonamida de manera análoga al **ejemplo 15** mediante condensación del **ejemplo R** y el aldehído 10; CL-EM: $t_R = 1,06$ min, $[M+1]^+ = 448,42$.

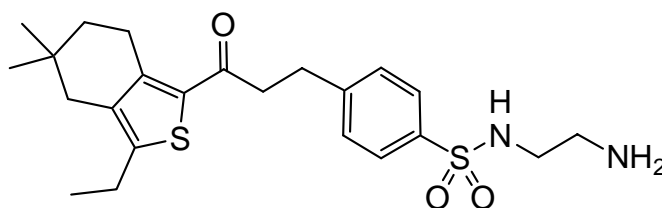
Ejemplo 355



15

De manera análoga al **ejemplo 16**, la hidrogenación del **ejemplo 354** proporcionó 4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-N-(2-hidroxi-etil)-bencensulfonamida; CL-EM: $t_R = 1,03$ min, $[M+1]^+ = 450,25$.

Ejemplo 356

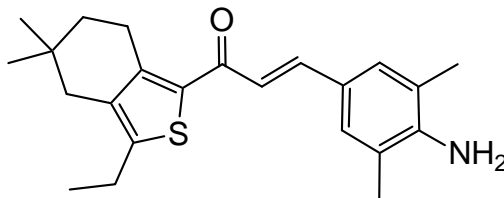


20

De manera análoga al **ejemplo 83**, la mesilatación de la funcionalidad de alcohol en el **ejemplo 355** y la subsiguiente sustitución del mesilato así obtenido con NH_3 en metanol a $65^\circ C$ proporcionó la N-(2-amino-etil)-4-[3-

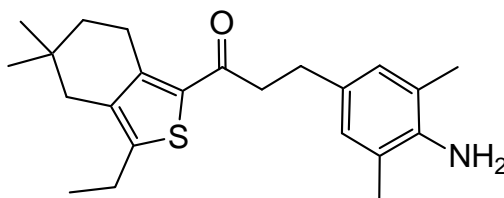
(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-bencensulfonamida; CL-EM: $t_R = 0,88$ min, $[M+1]^+ = 449,28$.

Ejemplo 357



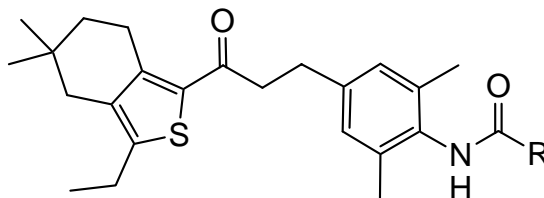
- 5 Se obtuvo 3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propenona en forma de un aceite amarillo por condensación del **ejemplo R** y el aldehído 11 en condiciones básicas tal como las descritas para el intermedio 2; CL-EM: $t_R = 1,17$ min, $[M+1]^+ = 368,30$.

Ejemplo 358



- 10 De manera análoga al **ejemplo 16**, la hidrogenación del **ejemplo 357** proporcionó 3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona; CL-EM: $t_R = 0,98$ min, $[M+1]^+ = 370,32$.

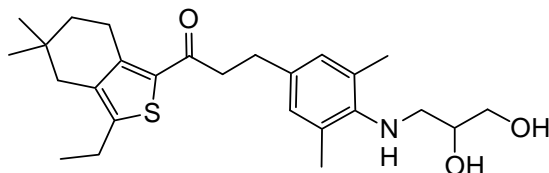
Ejemplos 359 a 363



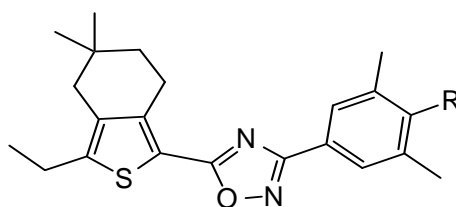
- 15 En el caso en el cual R constituye un hidroxialcano: a una solución de 3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (7,5 mg, 20 μ mol) en THF:DMF 1:1 (1 ml) se agregó el ácido hidroxialquilcarboxílico (50 μ mol) y EDC (9,5 mg, 50 μ mol) apropiados. La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas y luego se separó por HPLC preparativa (Waters Symmetry, 50 x 20 mm ID, 5 μ m, 20-95 % en acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar la N-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-amida deseada en forma de una resina incolora.
- 20 En el caso en el cual R constituye un aminoalcano: a una solución de 3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (7,5 mg, 20 μ mol) y DIPEA (5 mg, 40 μ mol) en THF (0,2 ml); se agrega cloruro de cloroacetilo (2,5 mg, 22 μ mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de agregar la amina apropiada (60 μ mol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas antes de diluirla con ácido acético (0,2 ml) y metanol (0,25 ml) y se separó por HPLC preparativa (Waters Symmetry, 50 x 20 mm ID, 5 μ m, 20-95 % en acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de ácido fórmico) para proporcionar la N-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-amida deseada en forma de una resina incolora.
- 25

<u>Ejemplo</u>	R	CL-EM	
		t_R (min)	$[M+H]^+$
359	CH ₂ OH	1,20	428,34
360	CH ₂ CH ₂ OH	1,19	442,40

361	CH ₂ NH ₂	0,91	427,38
362	CH ₂ NHCH ₃	09,2	441,44
363	CH ₂ N(CH ₃) ₂	0,93	455,45

Ejemplo 364

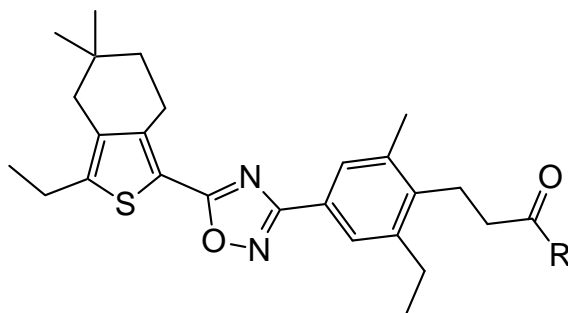
- 5 a) A una solución de 3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (296 mg, 0.80 mmol) en DMF (5 ml) se agregó bromuro alilo (121 mg, 1,00 mmol) y NaHCO₃ (144 mg, 1,71 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas antes de filtrarla. El filtrado se separó por HPLC preparativa (Waters Xterra C18 75x30mm 10µm, 10-95 % en acetonitrilo en agua que contenía 0,8 % de dietilamina) para proporcionar 3-(4-alilamino-3,5-dimetil-fenil)-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (80 mg) en forma de una resina de color amarillo; CL-EM: t_R = 0,98 min, [M+1]⁺ = 410,20.
- 10 b) A una solución de 3-(4-alilamino-3,5-dimetil-fenil)-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (80 mg, 0.195 mmol) y NMO (69 mg, 0,507 mmol) en acetona (11,5 ml) y agua (1,65 ml), se agregó una solución 2,5 M de OsO₄ en terc-butanol (88 µL, 7 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se separó por HLC preparativa (Waters Symmetry C18 19x50mm 5µm, 10-95 % en acetonitrilo en agua que contenía 0,5 % de NH₃ acuoso al 25 %) para proporcionar 3-[4-(2,3-dihidroxi-propilamino)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona (52 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido; CL-EM: t_R = 0,90 min, [M+1]⁺ = 444,41; ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,98 (s, 2H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 3,5, 11,1 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 4,7, 11,1 Hz, 1H), 3,14-2,88 (m, 7H), 2,72 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,96 (s, 6H).
- 15

Ejemplos 365 a 367

- 20 Se prepararon los **ejemplos** siguientes de manera análoga a los **ejemplos** previos usando el **ejemplo E** e hidroxiamidina 1:

Ejemplo	R	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
365	OH	127	1,22	383,32
366		128	0,95	456,39
367		129	1,11	514,34

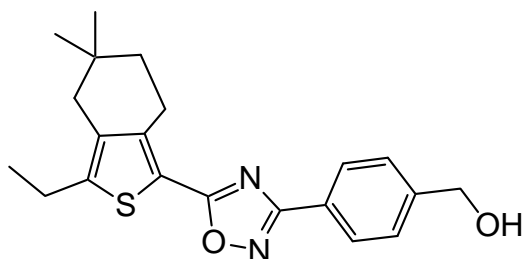
Ejemplos 368 a 370



Se prepararon los **ejemplos** siguientes de manera análoga a los **ejemplos** previos usando el Intermedio 6:

Ejemplo	R	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
368		135	1,17	496,46
369		136	1,13	526,29
370		136	1,12	526,30

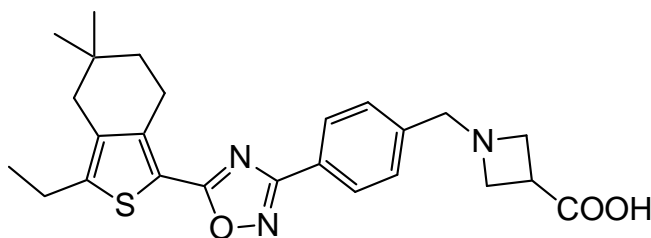
Ejemplo 371



5

Se preparó 4-[5-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil)-metanol a partir del **ejemplo E** e hidroxiamidina 4 de manera análoga al **ejemplo 127**; CL-EM: t_R = 1,15 min, [M+1]⁺ = 369,26.

Ejemplo 372

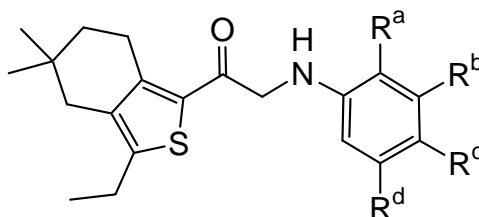


- 10 a) A una solución fría (-70 °C) de cloruro de oxalilo (169 mg, 1,34 mmol) y DMSO (209 mg, 2,67 mmol) en DCM (4 ml) se agregó una solución de 4-[5-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil)-metanol (410 mg, 1,11 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se calentó a -40 °C en el término de 30 minutos y luego se agregó trietilamina (394 mg, 3,89 mmol). La agitación se continuó a -40 °C durante 1 hora, y luego a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante el agregado de agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó. El producto bruto
- 15

se purificó por cromatografía sobre placa de TLC preparativa con heptano: EA 3:1 para proporcionar el 4-[5-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzaldehído (180 mg) en forma de un sólido blanco; CL-EM: $t_R = 1,24$ min, $[M+1]^+ = 367,24$.

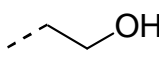
- 5 b) A una solución de 4-[5-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzaldehído (180 mg, 0,49 mmol) en DCM (10 ml) y metanol (10 ml) se agregó ácido azetidín-3-carboxílico (60 mg, 0,589 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (104 mg, 0,491 mmol) a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 3 horas. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre placa de TLC preparativas usando DCM que contenía 20 % de metanol para proporcionar ácido 1-{4-[5-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzil}-azetidín-3-carboxílico (50 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido; CL-EM: $t_R = 0,93$ min, $[M+1]^+ = 452,27$.

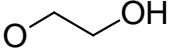
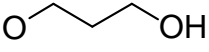
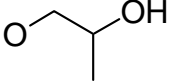
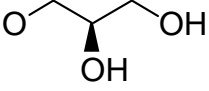
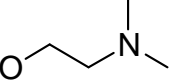
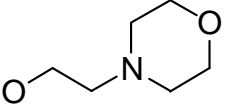
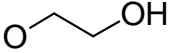
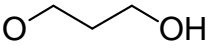
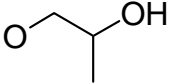
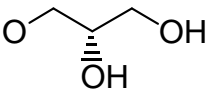
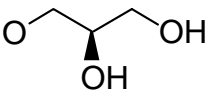
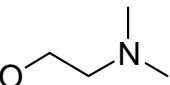
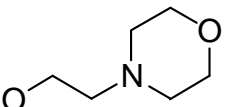
Ejemplos 373 a 399



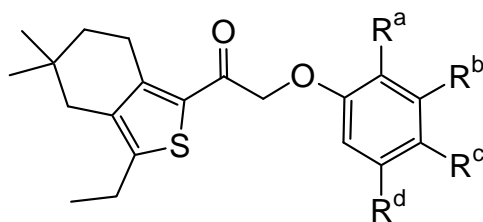
Se prepararon los **ejemplos** siguientes de manera análoga al **ejemplo 155** a partir de Bromocetona 2 y las anilinas apropiadas:

15

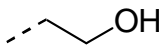
Ejemplo	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	CL-EM	
					t _R (min)	[M+H] ⁺
373	H	H	H	H	1,15	328,28
374	CH ₃	H	H	H	1,19	342,31
375	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1,22	356,36
376	H	CH ₃	H	CH ₃	1,19	356,30
377	H	CF ₃	H	H	1,21	396,35
378	OCH ₃	H	H	H	1,18	358,38
379	H	H	OCH ₃	H	1,05	358,27
380	CH ₃	H	OCH ₃	H	1,14	372,32
381	OCH ₃	H	OCH ₃	H	1,09	388,40
382	OCH ₃	H	H	CF ₃	1,23	426,23
383	H	OCH ₃	H	CF ₃	1,21	426,20
384	H	H	OCH ₃	CF ₃	1,19	426,29
385	CH ₃	H	H	CF ₃	1,23	410,18
386	H	H		H	1,05	372,29

387	H	H		H	0,96	388,37
388	H	H		H	0,98	402,24
389	H	H		H	0,99	402,23
390	H	H		H	0,90	418,19
391	H	H		H	0,73	415,30
392	H	H		H	0,88	457,40
393	CH ₃	H		H	1,05	402,28
394	CH ₃	H		H	1,07	416,30
395	CH ₃	H		H	1,05	402,23
396	CH ₃	H		H	0,95	418,23
397	CH ₃	H		H	0,95	418,26
398	CH ₃	H		H	0,74	429,37
399	CH ₃	H		H	0,92	471,47

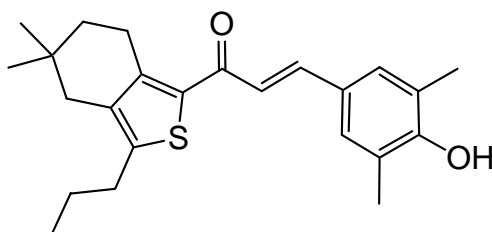
Ejemplos 400 a 407



Se prepararon los **ejemplos** siguientes de manera análoga al **ejemplo 180** a partir de Bromocetona 2 y los fenoles apropiados:

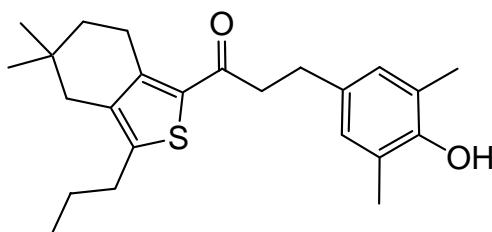
Ejemplo	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	CL-EM	
					t _R (min)	[M+H] ⁺
400	H	H	H	H	1,16	329,30
401	H	CH ₃	H	CH ₃	1,20	357,27
402	OCH ₃	H	H	H	1,14	359,32
403	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1,21	357,30
404	H	CF ₃	H	H	1,20	397,30
405	H	H	OCH ₃	H	1,15	359,31
406	H	H		H	1,08	373,32
407	OCH ₃	H	-CH ₂ OH	H	1,05	389,30

5 **Ejemplo 408**



Se preparó 1-(5,5-dimetil-3-propil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenona de manera análoga al **ejemplo 22** condensando el **ejemplo V** y 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído; CL-EM: t_R = 1,20 min, [M+1]⁺ = 383,31.

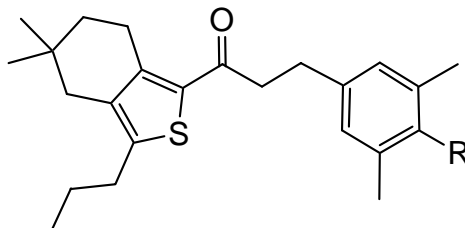
10 **Ejemplo 409**



Se preparó 1-(5,5-dimetil-3-propil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propanona de manera análoga al **ejemplo 23** a partir del **ejemplo 408**; CL-EM: t_R = 1,18 min, [M+1]⁺ = 385,38; ¹H RMN (CDCl₃): δ

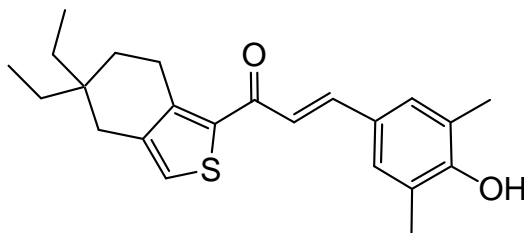
6,85 (s, 2H), 4,50 (s br, 1H), 3,07-3,00 (m, 4H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,98 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplos 410 a 418

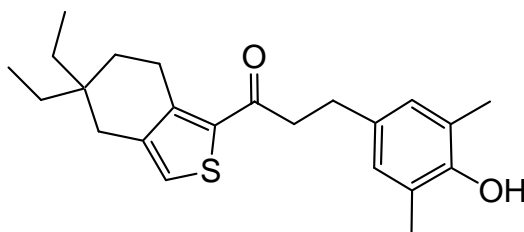


5 Se prepararon los **ejemplos** siguientes de manera análoga a los **ejemplos** previos a partir del **ejemplo 409**:

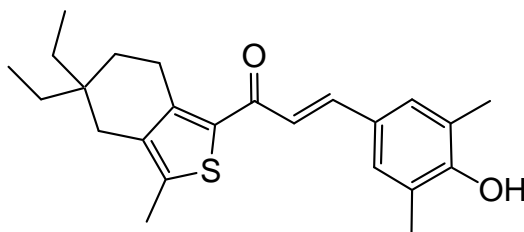
Ejemplo	R	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
410		24	1,17	429,43
411		25	1,20	443,36
412		26	1,19	443,35
413		27	1,11	459,37
414		28	1,11	459,43
415		29	1,19	473,39
416		30	1,01	456,48
417		31	1,03	482,44
418		32	1,01	498,43

Ejemplo 419

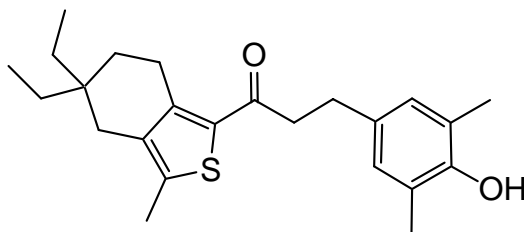
- 5 Se preparó 1-(5,5-diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenona de manera análoga al **ejemplo 22** condensando el **ejemplo W** y 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído; CL-EM: $t_R = 1.17$ min, $[M+1]^+ = 369.27$, 1H RMN (CD_3OD): 7,62 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,23 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3,07 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,63 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1,42-1,25 (m, 4H), 0,86 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H).

Ejemplo 420

- 10 Se preparó 1-(5,5-Diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propanona de manera análoga al **ejemplo 23** a partir del **ejemplo 419**; CL-EM: $t_R = 1.16$ min, $[M+1]^+ = 371.40$; 1H RMN ($CDCl_3$): δ 1H RMN (CD_3OD): 7,26 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,95 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2,82 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2,49 (s, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,60 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1,38-1,20 (m, 4H), 0,84 (t, 7,6 Hz, 6H).

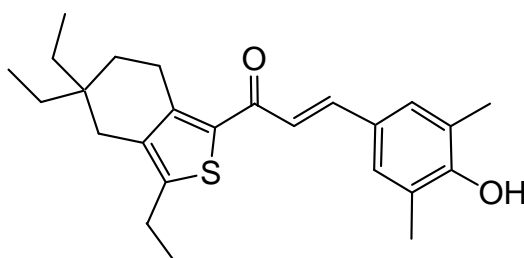
Ejemplo 421

- 15 Se preparó 1-(5,5-Diethyl-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenona de manera análoga al **ejemplo 22** mediante condensación del **ejemplo X** y 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído; CL-EM: $t_R = 1.20$ min, $[M+1]^+ = 383.30$.

Ejemplo 422

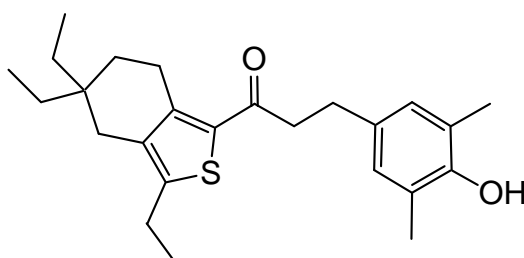
- 20 La hidrogenación del **ejemplo 421** de manera análoga al **ejemplo 23** proporcionó 1-(5,5-diethyl-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propan-1-ona; CL-EM: $t_R = 1.19$ min, $[M+1]^+ = 385.27$.

Ejemplo 423



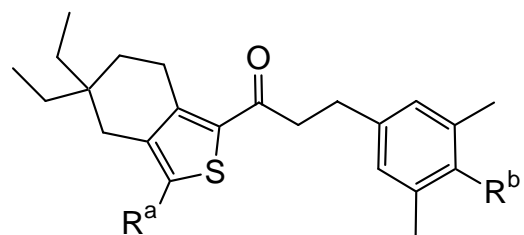
Se preparó 3-(4-Hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(3,5,5-trietil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c] tiofen-1-il)-propenona de manera análoga al **ejemplo 22** mediante condensación del **ejemplo X** y 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehido; CL-EM: $t_R = 1,22$ min, $[M+1]^+ = 397,32$.

5 **Ejemplo 424**



La hidrogenación del **ejemplo 421** de manera análoga al **ejemplo 23** proporcionó 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(3,5,5-trietil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona; CL-EM: $t_R = 1,21$ min, $[M+1]^+ = 399,35$.

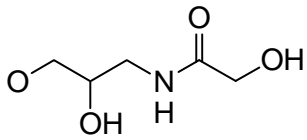
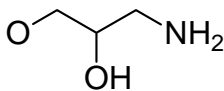
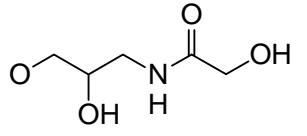
Ejemplos 425 a 430



10

Se prepararon los **ejemplos** siguientes de manera análoga a los **ejemplos** previos a partir del **ejemplo 420, 422, o 424**:

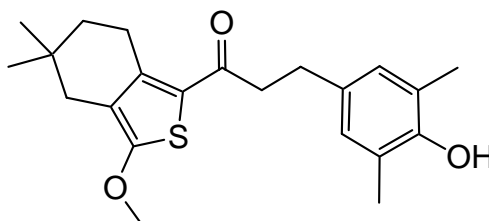
Ej.	R ^a	R ^b	A partir del ejemplo	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
					t_R (min)	$[M+H]^+$
425	H		420	27	1,09	445,50
426	CH ₃		422	27	1,11	459,40
427	CH ₃		422	33	0,94	458,28

Ej.	R ^a	R ^b	A partir del <u>ejemplo</u>	Preparado de manera análoga al <u>ejemplo</u>	CL-EM	
					t _R (min)	[M+H] ⁺
428	CH ₃		422	146	1,06	516,48
429	CH ₂ CH ₃		424	33	0,96	472,39
430	CH ₂ CH ₃		424	146	1,09	530,41

Ejemplo 428

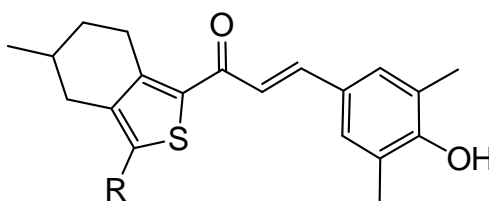
¹H RMN (CDCl₃): δ 7,16 (t br, J = 6 Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 4,15-4,07 (m, 3H), 3,82-3,68 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,05-2,85 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,54 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,40-1,18 (m, 4H), 0,82 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

5

Ejemplo 431

La hidrogenación del ejemplo 126 siguiendo el procedimiento que se da en el ejemplo 23 proporcionó 3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(3-metoxi-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona; CL-EM: t_R = 1,12 min, [M+1]⁺ = 373,29.

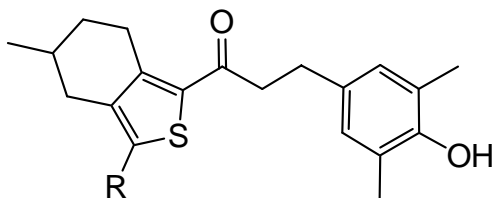
10

Ejemplos 432 a 434

Se prepararon los ejemplos siguientes por condensación de cualquiera del ejemplo AA, AC o AE con 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehido de manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 22:

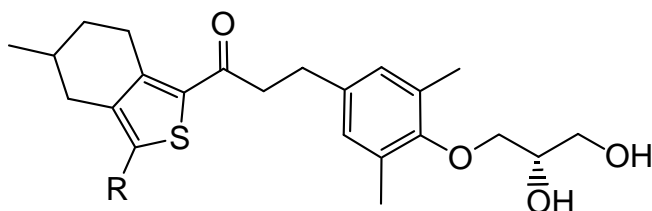
<u>Ejemplo</u>	R	A partir del <u>ejemplo</u>	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
432	H	AA	1,12	327,26

433	CH ₃	AC	1,15	341,28
434	CH ₂ CH ₃	AE	1,17	355,29

Ejemplos 435 a 437

5 Se prepararon los **ejemplos** siguientes por hidrogenación de los **ejemplos** previos siguiendo el procedimiento que se da en el **ejemplo 23**:

Ejemplo	R	A partir del ejemplo	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
435	H	432	1,10	329,30
436	CH ₃	433	1,13	343,29
437	CH ₂ CH ₃	434	1,15	357,34

Ejemplos 438 a 440

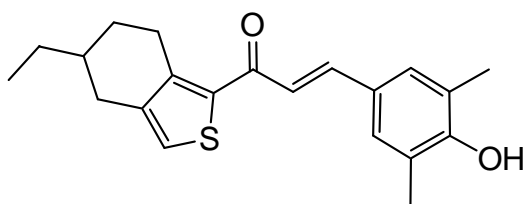
10 Se prepararon los **ejemplos** siguientes para alquilación de los **ejemplos** previos siguiendo el procedimiento que se da en el **ejemplo 27**:

Ejemplo	R	A partir del ejemplo	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
438	H	435	1,02	403,33
439	CH ₃	436	1,04	417,33
440	CH ₂ CH ₃	437	1,07	431,40

Ejemplo 438

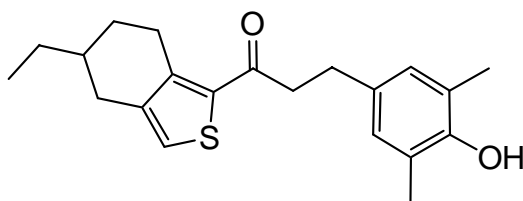
¹H RMN (CD₃OD): δ 7,25 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,82-3,61 (m, 4H), 3,25 (ddd, J = 2,9, 5,3, 18,8 Hz, 1H), 3,09-3,03 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 4H), 2,30-2,20 (m, 7 H), 1,92-1,70 (m, 2H), 1,40-1,26 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

15 **Ejemplo 441**



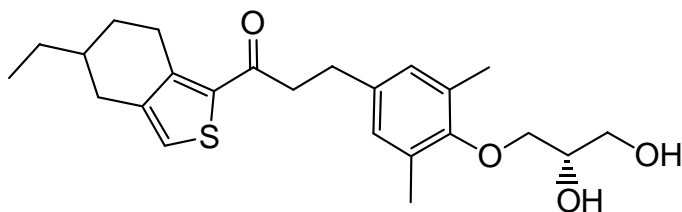
Se preparó 1-(5-etil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenoa por condensación del **ejemplo AG** con 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehido de manera análoga al procedimiento descrito en el **ejemplo 22**; CL-EM: $t_R = 1,15$ min, $[M+1]^+ = 341,24$.

5 **Ejemplo 442**



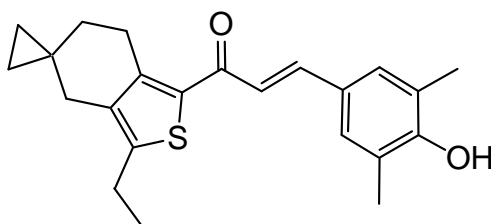
Se preparó 1-(5-etil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propan-1-ona por hidrogenación del **ejemplo 441** siguiendo el procedimiento indicado en el **ejemplo 23**; CL-EM: $t_R = 1,14$ min, $[M+1]^+ = 343,27$.

10 **Ejemplo 443**



Se preparó 3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(5-etil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona por alquilación del **ejemplo 442** con (S)-3-cloro-propano-1,2-diol siguiendo el procedimiento que se da en el **ejemplo 27**; CL-EM: $t_R = 1,05$ min, $[M+1]^+ = 417,39$.

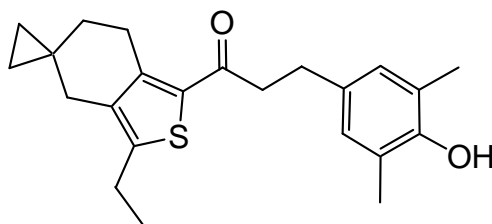
15 **Ejemplo 444**



Se preparó 1-(3-etil-5,5-etilen-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenoa por condensación del **ejemplo AJ** con 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehido de manera análoga al procedimiento descrito en el **ejemplo 22**; CL-EM: $t_R = 1,16$ min, $[M+1]^+ = 367,29$.

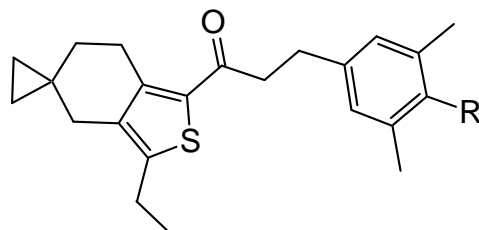
20

Ejemplo 445



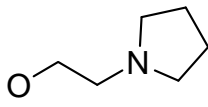
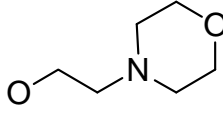
Se preparó 1-(3-etil-5,5-etileno-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propanona por hidrogenación del **ejemplo 444** siguiendo el procedimiento indicado en el **ejemplo 23**; CL-EM: $t_R = 1,15$ min, $[M+1]^+ = 369,33$.

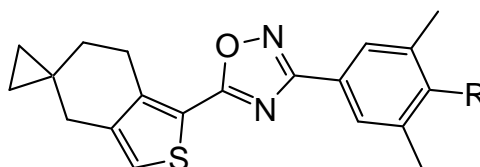
5 **Ejemplos 446 a 454**



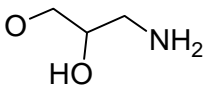
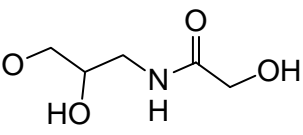
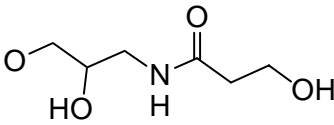
Se prepararon los **ejemplos** siguientes de manera análoga a los **ejemplos** previos a partir del **ejemplo 445**:

Ejemplo	R	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
446		24	1,13	413,29
447		25	1,16	427,39
448		26	1,15	427,41
449		27	1,06	443,41
450		28	1,07	443,39
451		29	1,15	457,46
452		30	0,97	440,45

<u>Ejemplo</u>	R	Preparado de manera análoga al <u>ejemplo</u>	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
453		31	1,00	466,35
454		32	0,97	482,41

Ejemplos 455 a 458

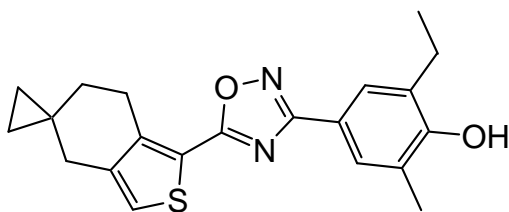
- 5 Se prepararon los ejemplos siguientes de manera análoga a los ejemplos previos usando el ejemplo AH e Hidroxiamidina 1:

<u>Ejemplo</u>	R	Preparado de manera análoga al <u>ejemplo</u>	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
455	OH	127	1,16	353,19
456		128	0,91	467,41
457		129	1,02	484,41
458		130	1,01	498,33

Ejemplo 455

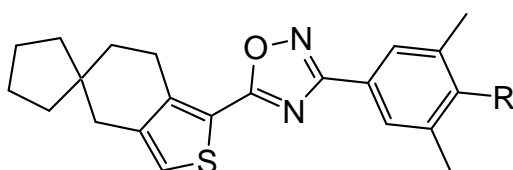
- 10 ¹H RMN (D₆-DMSO): δ 8,94 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 3,15 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,64 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,48-0,36 (m, 4H).

Ejemplo 459



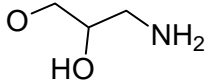
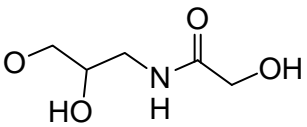
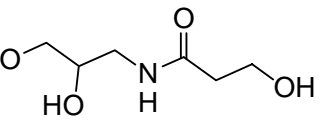
Se preparó 4-[5-(5,5-etilen-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metilfenol a partir del **ejemplo AH** e hidroxiamidina 2 de manera análoga al **ejemplo 127**; CL-EM: $t_R = 1,18$ min, $[M+1]^+ = 367,35$.

Ejemplos 460 a 463

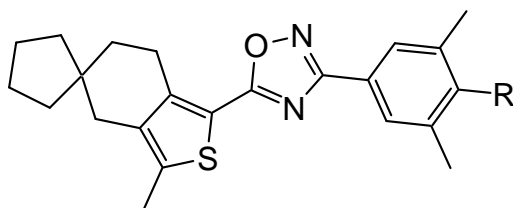


5

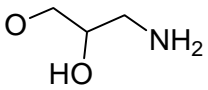
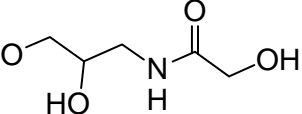
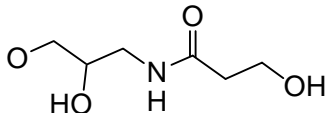
Se prepararon los **ejemplos** siguientes de manera análoga a los **ejemplos** previos usando el **ejemplo AK** e hidroxiamidina 1:

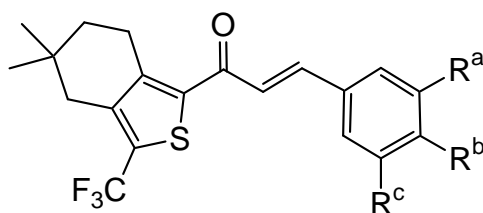
Ejemplo	R	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
460	OH	127	1,21	381,29
461		128	0,95	454,40
462		129	1,09	512,43
463		130	1,07	526,43

10 **Ejemplos 464 a 467**



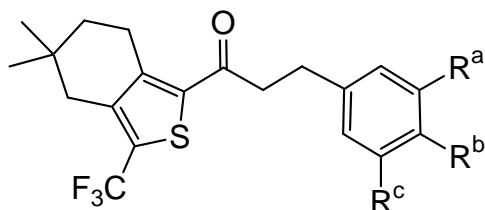
Se prepararon los **ejemplos** siguientes de manera análoga a los **ejemplos** previos usando el **ejemplo AL** e hidroxiamidina 1:

Ejemplo	R	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
464	OH	127	1,24	395,25
465		128	0,97	468,46
466		129	1,12	526,45
467		130	1,11	540,53

Ejemplos 468 a 471

- 5 Se prepararon los **ejemplos** siguientes por condensación del **ejemplo AM** con los aldehídos apropiados en condiciones ácidas tal como se describió para el **ejemplo 22** o con el Aldehído 11 en condiciones básicas tal como se describió para el Intermedio 2:

Ejemplo	Aldehído usado	R ^a	R ^b	R ^c	CL-EM	
					t _R (min)	[M+H] ⁺
468	4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído	CH ₃	OH	CH ₃	1,22	409,32
469	1	CH ₃	OH	CH ₂ CH ₃	1,23	423,36
470	2	CH ₂ CH ₃	OH	CH ₂ CH ₃	1,24	437,27
471	11	CH ₃	NH ₂	CH ₃	1,21	408,17

Ejemplos 472 a 475

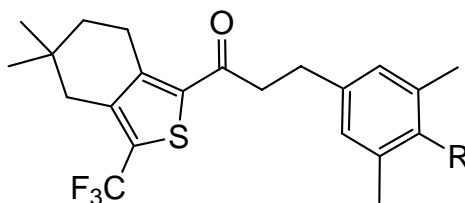
Se prepararon los **ejemplos** siguientes por hidrogenación de los **ejemplos** previos a partir del procedimiento que se da en el **ejemplo 23**:

Ejemplo	Preparado del ejemplo	R ^a	R ^b	R ^c	CL-EM	
					t _R (min)	[M+H] ⁺
472	468	CH ₃	OH	CH ₃	1,18	411,36
473	469	CH ₃	OH	CH ₂ CH ₃	1,20	425,29
474	470	CH ₂ CH ₃	OH	CH ₂ CH ₃	1,21	439,25
475	471	CH ₃	NH ₂	CH ₃	1,03	410,21

5

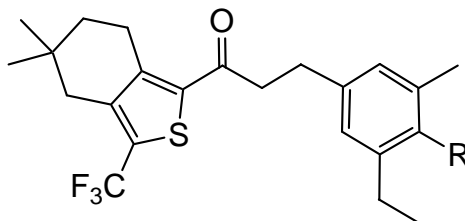
Ejemplo 472

¹⁹F RMN (CDCl₃): δ -133,8.

Ejemplos 476 y 477

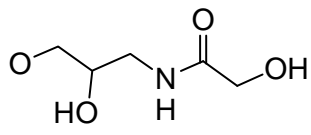
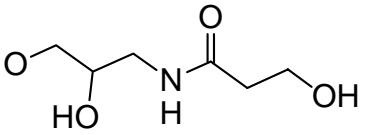
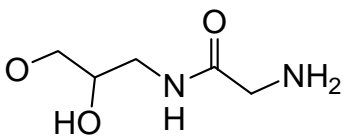
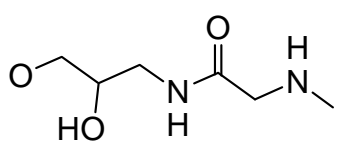
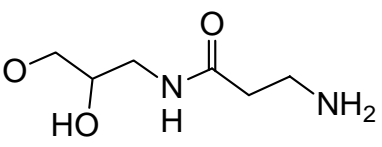
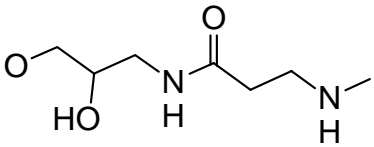
10 Los **ejemplos** siguientes se prepararon de manera análoga a los **ejemplos** previos a partir del **ejemplo 472**:

Ejemplo	R	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
476		27	1,11	485,42
477		29	1,18	499,44

Ejemplos 478 a 493

Los **ejemplos** siguientes se prepararon de manera análoga a los **ejemplos** previos a partir del **ejemplo 473**:

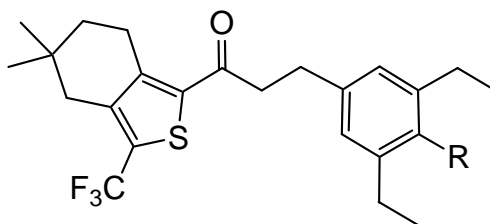
Ejemplo	R	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
478		24	1,19	469,25
479		25	1,21	483,34
480		26	1,21	483,33
481		27	1,14	499,39
482		28	1,12	499,28
483		29	1,21	513,39
484		30	1,02	496,42
485		31	1,04	522,36
486		32	1,03	538,36
487		128	0,96	498,36

<u>Ejemplo</u>	R	Preparado de manera análoga al <u>ejemplo</u>	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
488		129	1,09	556,40
489		130	1,08	570,31
490		238	0,95	555,39
491		238	0,96	569,46
492		238	0,95	569,41
493		238	0,96	583,41

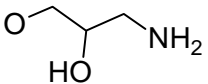
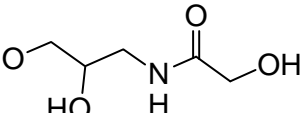
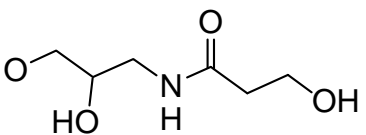
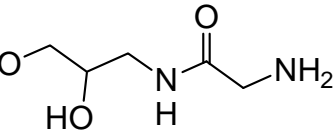
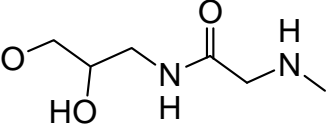
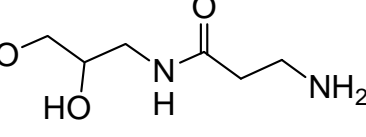
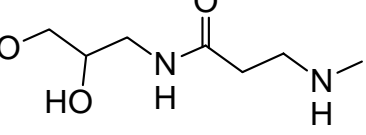
Ejemplo 482

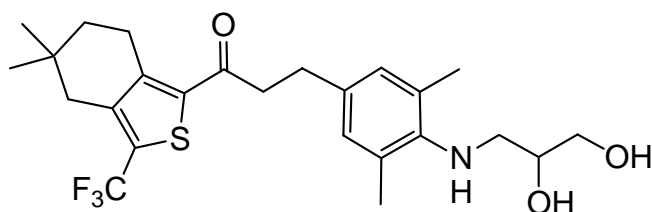
¹H RMN (CDCl₃): δ 6,91-6,86 (m, 2H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,87-3,75 (m, 4H), 3,14-3,02 (m, 4H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,63 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,56 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,98 (s, 6H).

5

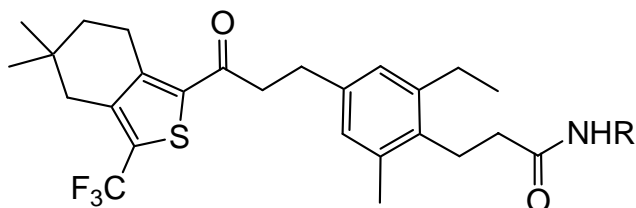
Ejemplos 494 a 500

Los ejemplos siguientes se prepararon de manera análoga a los ejemplos previos a partir del ejemplo 474:

<u>Ejemplo</u>	R	Preparado de manera análoga al <u>ejemplo</u>	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
494		128	0,97	512,08
495		129	1,11	570,50
496		130	1,10	584,31
497		238	0,96	569,38
498		238	0,97	583,33
499		238	0,96	583,37
500		238	0,97	597,45

Ejemplo 501

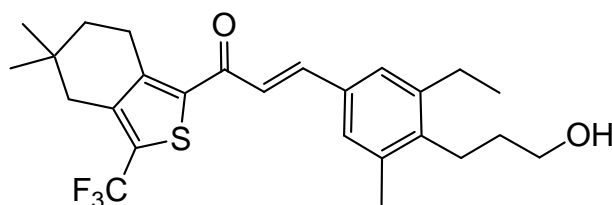
5 Se preparó 3-[4-(2,3-dihidroxi-propilamino)-3,5-dimetil-fenil]-1-(5,5-dimetil-3-trifluorometilo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona de manera análoga al ejemplo 364 a partir del ejemplo 475; CL-EM: t_R = 0,92 min, [M+1]⁺ = 484,32.

Ejemplos 502 a 505

Los **ejemplos** siguientes se prepararon de manera análoga al **ejemplo 322** usando el intermedio 7:

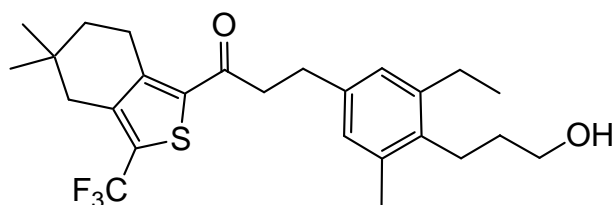
Ejemplo	R	CL-EM	
		t _R (min)	[M+H] ⁺
502		1,09	554,30
503		1,08	554,33
504	CH ₂ COOCH ₃	1,18	552,37
505	CH ₂ COOH	1,12	538,86

5

Ejemplo 506

10

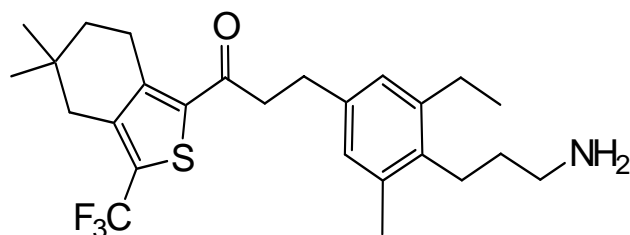
Se preparó 1-(5,5-dimetil-3-trifluorometilo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-propil)-5-metil-fenil]-propenona de manera análoga al **ejemplo 15** por condensación del **ejemplo AM** y el Aldehído 8; CL-EM: t_R = 1,23 min, [M+1]⁺ = 465,24.

Ejemplo 507

15

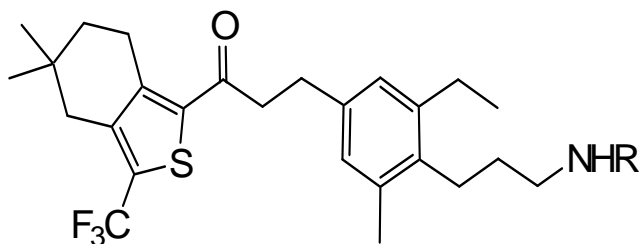
De manera análoga al **ejemplo 16**, la hidrogenación del **ejemplo 506** proporcionó 1-(5,5-dimetil-3-trifluorometilo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-propil)-5-metil-fenil]-propan-1-ona; CL-EM: t_R = 1,20 min, [M+1]⁺ = 467,42.

Ejemplo 508



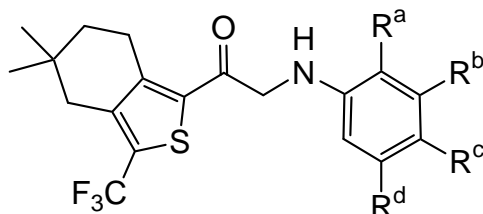
Se preparó 3-[4-(3-Amino-propil)-3-etil-5-metil-fenil]-1-(5,5-dimetil-3-trifluorometilo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona a partir del **ejemplo 507** de manera análoga al **ejemplo 338**; CL-EM: $t_R = 1,00$ min, $[M+1]^+ = 466,25$.

5 **Ejemplos 509 a 514**



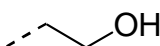
Ejemplo	R	Preparado de manera análoga al ejemplo	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
509	COCH ₂ OH	231	1,16	524,29
510	COCH ₂ CH ₂ OH	231	1,15	538,40
511	COCH ₂ NH ₂	238	0,99	523,45
512	COCH ₂ NHCH ₃	238	1,01	537,48
513	COCH ₂ CH ₂ NH ₂	238	0,99	537,45
514	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	238	1,01	551,47

Ejemplos 515 a 523



10

Los **ejemplos** siguientes se prepararon de manera análoga al **ejemplo 155** a partir de Bromocetona 3 y las anilinas apropiadas:

Ejemplo	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	CL-EM	
					t _R (min)	[M+H] ⁺
515	H	H	H	H	1,16	368,22
516	CH ₃	H	H	H	1,19	382,33
517	H	CH ₃	H	CH ₃	1,19	396,19
518	OCH ₃	H	H	H	1,18	398,29
519	H	H	OCH ₃	H	1,12	398,26
520	CH ₃	H	OCH ₃	H	1,17	412,29
521	H	CF ₃	OCH ₃	H	1,19	466,07
522	CH ₃	H	H	OCH ₃	1,18	412,31
523	H	H		H	1,08	412,17

Ejemplo 524: Ensayo de GTP γ S para determinar los valores de CE₅₀

Los ensayos de unión de GTP γ S se llevaron a cabo en placas microvaloración de 96 pocillos (Nunc, 442587) en un volumen final de 200 μ l, usando preparaciones de membrana de células CHO que expresan el receptor S1P1 humano recombinante. Las condiciones de ensayo son 20 mM de Hepes (Fluka, 54461), NaCl 100 mM (Fluka, 71378), MgCl₂ 5 mM (Fluka, 63064), BSA al 0,1 % (Calbiochem, 126609), GDP 1 μ M (Sigma, G-7127), DMSO al 2,5 % (Fluka, 41644), ³⁵S-GTP γ S 50 pM (Amersham Biosciences, SJ1320). El pH es 7,4. Los compuestos de ensayo se disolvieron y diluyeron en 100 % de DMSO y se pre-incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos en 150 μ l del tampón de ensayo anterior, en ausencia de ³⁵S-GTP γ S. Después de la adición de 50 μ l de ³⁵S-GTP γ S, el ensayo se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. El ensayo se terminó con transferencia de la mezcla de reacción a una placa Multiscreen (Millipore, MAHFC1H60) usando una cosechadora de células de Packard Biosciences, y las placas se lavaron con Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ 10 mM (70 %/30 %), enfriado con hielo, se secaron, se sellaron en la parte inferior y, después de la adición de 25 μ l de MicroScint20 (Packard Biosciences, order# 6013621), se sellaron en la parte superior. Se midieron en las ³⁵S-GTP γ S unidas a membranas con un TopCount de Packard Biosciences.

La CE₅₀ es la concentración de agonista que induce 50 % de la unión específica máxima de ³⁵S-GTP γ S. La unión específica se determinó restando la unión no específica de la unión máxima. La unión máxima es la cantidad de cpm unida a la placa de Multiscreen en presencia de S1P 10 μ M. La unión no específica es la cantidad de unión en ausencia de un agonista en el ensayo.

La Tabla 1 muestra el valor de CE₅₀ de algunos compuestos de la presente invención. Los valores de CE₅₀ se determinaron de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

Tabla 1:

Compuesto del ejemplo	CE ₅₀ [nM]	Compuesto del ejemplo	CE ₅₀ [nM]
27	2,4	269	1,8
41	2,8	271	1,7
62	5,9	296	1,0
66	2,5	312	0,8
71	5,9	339	1,8
77	1,8	351	3,4

Compuesto del ejemplo	CE ₅₀ [nM]	Compuesto del ejemplo	CE ₅₀ [nM]
79	3,7	356	8,0
80	0,6	378	6,1
114	4,1	414	4,2
129	3,8	423	7,6
149	5,1	457	6,2
210	1,1	501	2,6
230	2,9	489	2,9
247	3,1	517	9,7

Ejemplo 525: Verificación de la eficacia *in vivo*

5 La eficacia de los compuestos de la fórmula (I) se verificó midiendo los linfocitos circulantes después de administración oral de 3 a 30 mg/kg de un compuesto de la fórmula (I) a ratas Wistar macho normotensas. Los animales fueron alojados en condiciones de clima controlado con un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad, y se les permitió acceso libre a la dieta normal de ratas y al agua bebible. Se recogió sangre antes y 3, 6 y 24 horas después de la administración del fármaco. La sangre completa se sometió a hematología usando un sistema Advia Hematology (Bayer Diagnostics, Zürich, Suiza).

10 Todos los datos se presentan como la media de \pm SEM. Se efectuaron análisis estadísticos para el análisis de variancia (ANOVA) usando Statistica (StatSoft) y el procedimiento de Student-Newman-Keuls para comparaciones múltiples. La hipótesis nula es rechazada cuando $p < 0,05$.

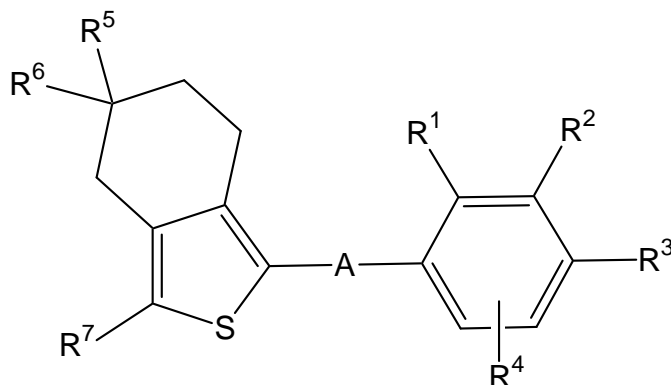
Como ejemplo, la Tabla 2 muestra el efecto de recuento de linfocitos 6 horas después de administración oral de 10 mg/kg de algunos compuestos de la presente invención a ratas Wistar macho normotensas en comparación con un grupo de animales tratados con vehículos solamente.

15 Tabla 2:

Compuesto del ejemplo	Recuento de Linfocitos
69	-63 %
70	-51 %
240	-66 %
295	-64 %
330	-56 %
367	-78 %

REIVINDICACIONES

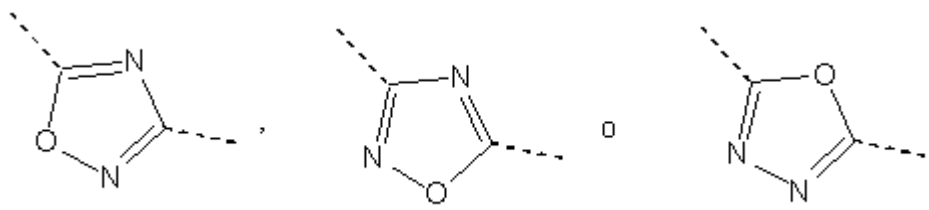
1. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por tiofenos de la fórmula (I)



Fórmula (I)

5 en la que

A representa -CONH-CH₂-, -CO-CH=CH-, -CO-CH₂CH₂-, -CO-CH₂-O-, -CO-CH₂-NH-,



R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅, o halógeno;

R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₅, trifluorometilo, trifluorometoxi o halógeno;

- 10 R³ representa hidrógeno, hidroxialquilo C₁₋₅, 2,3-dihidroxi-propilo, di-(hidroxi-alquilo C₁₋₅)-alquilo-C₁₋₅, -CH₂-(CH₂)_k-NR³¹R³², (ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, (éster alquílico C₁₋₅ de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, (ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, (éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, (ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il-metilo, (éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propilo, -CH₂-(CH₂)_n-CONR³¹R³², -CO-NHR³¹, 1-(1-(3-carboxi-azetidínil))-2-acetilo, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidínil))-2-acetilo, 1-(1-(3-carboxi-azetidínil))-3-propionilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidínil))-3-propionilo, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidínil))-3-propionilo, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR³¹R³², hidroxilo, alcoxi C₁₋₅, fluoroalcoxi C₁₋₅, hidroxialcoxi C₂₋₅, di-(hidroxialquilo C₁₋₅)-alcoxi C₁₋₅, 1-glicerilo, 2-glicerilo, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NR³¹R³², 2-pirrolidín-1-il-etoxi, 3-pirrolidín-1-il-propoxi, 2-piperazin-1-il-etoxi, 2-[4-(alquilo C₁₋₅)-piperazin-1-il]-etoxi, 2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etoxi, 3-piperazin-1-il-propoxi, 3-[4-(alquilo C₁₋₅)-piperazin-1-il]-propoxi, 3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-morfolín-4-il-etoxi, 3-morfolín-4-il-propoxi, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(2-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-etoxi, 2-[(3-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-etoxi, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(2-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-propoxi, 3-[(3-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-propoxi, 2-amino-3-hidroxi-2-hidroximetil-propoxi, -O-CH₂-CONR³¹R³², 1-(1-(3-carboxi-azetidínil))-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 3-carbamoil-propoxi, 3-(alquilcarbamoilo C₁₋₅)propoxi, 3-(2-hidroxi-etilcarbamoil)propoxi, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR³¹R³², 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido

5 pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-piperazin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(alquilo C₁₋₅)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi, -NR³¹R³², -NHCO-R³¹,
 -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R³³, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R³³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R³³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R³³,
 -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR³⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR³⁴, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR³⁴, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR³⁴, o -SO₂NHR³¹;

10 R³¹ representa hidrógeno, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 2-alcoxi-etilo C₁₋₅, 3-hidroxi-propilo, 3-alcoxi-propilo C₁₋₅, 2-amino-etilo, 2-(alquilamino C₁₋₅)etilo, 2-(di-(alquilo C₁₋₅)amino)etilo, carboximetilo, alquilcarboximetilo C₁₋₅, 2-carboxietilo, o 2-(alquilcarboxi C₁₋₅)etilo;

R³² representa hidrógeno, metilo, o etilo;

R³³ representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, n-butilamino o dimetilamino;

15 R³⁴ representa hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, aminoetilo, 2-metilamino-etilo o 2-dimetilamino-etilo;

k representa el número entero 1, 2 ó 3;

m representa el número entero 1 ó 2;

n representa 0, 1 ó 2;

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₅ o halógeno;

20 R⁵ representa metilo o etilo;

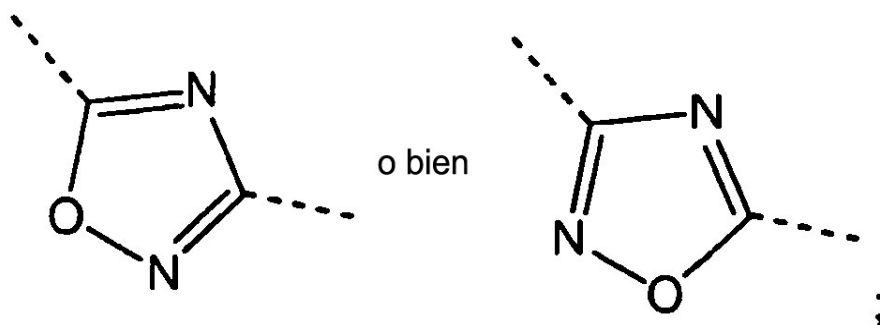
R⁶ representa metilo o etilo;

o R⁵ y R⁶ conjuntamente forman un anillo carboxícico de 3, 4, o 5 miembros; y

25 R⁷ representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo, metoxi, metiltio, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, mono- o di-(alquilo C₁₋₅)aminocarbonilo, amino, mono- o di-(alquilo C₁₋₅)amino;

y los isómeros de configuración tales como los enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, y mezclas de racematos diastereoméricos, así como también sales y complejos solventes de dichos compuestos y formas morfológicas.

30 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual A representa



35 R³ representa hidrógeno, hidroxialquilo C₁₋₅, 2,3-dihidroxi-propilo, di-(hidroxialquilo C₁₋₅)-alquilo C₁₋₅, -CH₂-(CH₂)_k-NR³¹R³², (ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-metilo, (éster alquílico C₁₋₅ de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-metilo, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo; (ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-metilo, (éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-metilo, (ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-metilo, (éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-metilo, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propilo, -CH₂-(CH₂)_n-CONR³¹R³², -CO-NHR³¹, 1-(1-(3-carboxi-azetidínil))-2-acetilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidinil))-2-acetilo, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidinil))-2-

acetilo, 1-(1-(3-carboxi-azetidil)-3-propionilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{31}R^{32}$, hidroxilo, alcoxi C_{1-5} , fluoroalcoxi C_{1-5} , hidroxialcoxi C_{2-5} , di-(hidroxialquil C_{1-5})-alcoxi C_{1-5} , 1-glicerilo, 2-glicerilo, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{31}R^{32}$, 2-pirrolidin-1-il-etoxi, 3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-piperazin-1-il-etoxi, 2-[4-(alquil C_{1-5})-piperazin-1-il]-etoxi, 2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etoxi, 3-piperazin-1-il-propoxi, 3-[4-(alquil C_{1-5})-piperazin-1-il]-propoxi, 3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-morfolin-4-il-etoxi, 3-morfolin-4-il-propoxi, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(2-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-etoxi, 2-[(3-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-etoxi, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(2-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-propoxi, 3-[(3-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-propoxi, 2-amino-3-hidroxi-2-hidroximetil-propoxi, $-O-CH_2-CO-NR^{31}R^{32}$, 1-(1-(3-carboxi-azetidil)-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 3-carbamoil-propoxi, 3-(alquilcarbamoil C_{1-5})propoxi, 3-(2-hidroxi-etilcarbamoil)propoxi, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{31}R^{32}$, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 3-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster alquílico C_{1-5} de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-pirrolidín-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-piperazin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(alquil C_{1-5})-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi, $-NR^{31}R^{32}$, $-NHCO-R^{31}$, $-CH_2-(CH_2)_k-NHSO_2R^{33}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{33}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHSO_2R^{33}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{33}$, $-CH_2-(CH_2)_k-NHCOR^{34}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCOR^{34}$, $=OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{34}$, o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{34}$, y

R^{31} representa hidrógeno, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2-alcoxi-etilo C_{1-5} , 3-hidroxipropilo, 3-alcoxipropilo C_{1-5} , 2-aminoetilo, 2-(alquilamino C_{1-5})etilo, 2-(di-(alquil C_{1-5})amino)etilo, carboximetilo, alquilcarboximetilo C_{1-5} , 2-carboxietilo o 2-(alquilcarboxi C_{1-5})etilo;

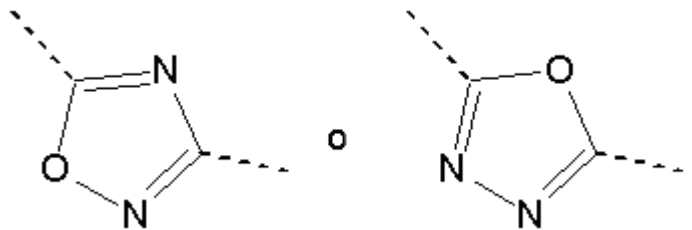
y en la que k, m, n, R^{32} , R^{33} y R^{34} son tal como se han definido en la reivindicación 1;

o una sal del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que A representa $-CO-CH_2-CH_2-$, o una sal del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que A representa $-CO-CH_2-NH-$, o una sal del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual A representa



o una sal del mismo

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^1 y R^4 representan hidrógeno y R^2 representa un grupo metilo; o una sal del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^1 representa hidrógeno, R^2 y R^4 representan un grupo metilo y R^3 está en la posición orto con respecto a R^3 , o una sal del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^1 representa hidrógeno, R^2 representa un grupo metilo y R^4 representa un grupo etilo en la posición orto con respecto a R^3 , o una sal del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^1 representa hidrógeno, R^2 representa un grupo metilo y R^4 representa cloro en la posición orto con respecto a R^3 o una sal del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^1 y R^4 representan hidrógeno y R^2 representa cloro, o una sal del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹ representa hidrógeno, R² representa un grupo metoxi y R⁴ representa cloro o flúor ambos en la posición orto con respecto a R³, o una sal del mismo

5 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹ representa un grupo metoxi y R² y R⁴ representan hidrógeno, o una sal del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R³ representa hidroxialquilo C₁₋₅, 2,3-dihidroxi-propilo, di-(hidroxialquil C₁₋₅)-alquilo C₁₋₅, -CH₂-(CH₂)_k-NR³¹R³², (ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, (éster alquílico C₁₋₅ de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, (ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, (éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, (ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il-metilo, (éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propilo, -CH₂-(CH₂)_n-CONR³¹R³², -CO-NHR³¹, 1-(1-(3-carboxi-azetidínil))-2-acetilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidínil))-2-acetilo, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidínil))-2-acetilo, 1-(1-(3-carboxi-azetidínil))-3-propionilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidínil))-3-propionilo, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidínil))-3-propionilo o -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR³¹R³², y en el que k, n, R³¹ y R³² son tal como se han definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R³ representa hidroxialquilo C₁₋₅, 2,3-dihidroxi-propilo, di-(hidroxialquil C₁₋₅)-alquilo C₁₋₅, -CH₂-(CH₂)_k-NR³¹R³², (ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, (ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il-metilo, (ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propilo, -CO-NHR³¹ o -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR³¹R³², en el que R³¹ representa hidrógeno, metilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo o 2-aminoetilo, R³² representa hidrógeno y k y n son tal como se han definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R³ representa hidroxilo, hidroxialcoxi C₂₋₅, di-(hidroxialquil C₁₋₅)-alcoxi C₁₋₅, 1-glicerilo, 2-glicerilo, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NR³¹R³², 2-pirrolidín-1-il-etoxi, 3-pirrolidín-1-il-propoxi, 2-piperazín-1-il-etoxi, 2-[4-(alquil C₁₋₅)-piperazín-1-il]-etoxi, 2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazín-1-il]-etoxi, 3-piperazín-1-il-propoxi, 3-[4-(alquil C₁₋₅)-piperazín-1-il]-propoxi, 3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazín-1-il]-propoxi, 2-morfolin-4-il-etoxi, 3-morfolin-4-il-propoxi, 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(2-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-etoxi, 2-[(3-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-etoxi, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(2-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-propoxi, 3-[(3-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-propoxi, 2-amino-3-hidroxi-2-hidroximetil-propoxi, -O-CH₂-CONR³¹R³², 1-(1-(3-carboxi-azetidínil))-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 3-carbamoil-propoxi, 3-(alquilcarbamoil C₁₋₅)propoxi, 3-(2-hidroxi-etilcarbamoil)propoxi, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR³¹R³², 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(éster alquílico C₁₋₅ de ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-pirrolidín)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-pirrolidín-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-piperazín-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(alquil C₁₋₅)-piperazín-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazín-1-il]-propoxi o 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi, y en el que m, R³¹ y R³² son tal como se han definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R³ representa hidroxilo, hidroxialcoxi C₂₋₅, di-(hidroxialquil C₁₋₅)-alcoxi C₁₋₅, 1-glicerilo, 2-glicerilo, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NR³¹R³², 2-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, -O-CH₂-CONR³¹R³², 1-(1-(3-carboxi-azetidínil))-1-oxo-2-etoxi, 3-carbamoil-propoxi, 3-(alquilcarbamoil C₁₋₅)propoxi, 3-(2-hidroxi-etilcarbamoil)propoxi, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR³¹R³², 3-[(ácido azetidín-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidín-3-carboxílico)-1-il]-propoxi o 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidín-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, en el que R³¹ representa hidrógeno, metilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2-aminoetilo o 2-carboxietilo, R³² representa hidrógeno, y en el que m es tal como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R³ representa -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R³³, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R³³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R³³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R³³, -CH₂-

$(\text{CH}_2)_k\text{-NHCOR}^{34}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH(OH)-CH}_2\text{-NHCOR}^{34}$, $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_m\text{-NHCOR}^{34}$ o $-\text{OCH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-NHCOR}^{34}$ y en el que k, m, n, R^{33} y R^{34} son tal como se han definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que R^5 y R^6 representan metilo o conjuntamente forman un anillo carbocíclico de 3 ó 4 miembros, o una sal del mismo.

5 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que R^7 representa metilo, etilo, propilo o isopropilo, o una sal del mismo.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo cosntituido por:

3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

10 3-[3-cloro-4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-5-metoxi-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

3-[4-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

3-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

15 3-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

3-[4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

3-[4-(2-hidroxi-3-metilamino-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

20 3-{4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

3-{4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

3-{4-[3-(3-etoxi-propilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

25 3-{4-[3-(2-amino-etilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

ácido 3-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-propiónico,

30 ácido 1-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-azetidín-3-carboxílico,

3-[3-cloro-4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-5-metoxi-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

3-[4-(2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

35 3-[4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3-cloro-5-metoxi-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

3-{3-cloro-4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-propoxi]-5-metoxi-fenil}-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

3-{4-[3-(2-amino-etilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3-cloro-5-metoxi-fenil}-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,

40 ácido 3-(3-{2-cloro-6-metoxi-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-propiónico,

ácido 1-(3-{2-cloro-6-metoxi-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-azetidín-3-carboxílico,

(E)-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propenona,

- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-propan-1-ona,
 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,
 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,
 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,
 5 3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
 3-[4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
 10 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,
 3-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
 3-[3,5-dimetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,
 15 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(2-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,
 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,
 20 3-[4-[3-(3-etoxi-propilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
 3-[4-[3-(2-amino-etilamino)-2-hidroxi-propoxi]-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
 ácido 3-(3-[4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi]-2-hidroxi-propilamino)-propiónico,
 25 3-[4-(2-amino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
 3-[4-(2-amino-etoxi)-3-cloro-5-metoxi-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
 3-[4-(3-amino-propoxi)-3-cloro-5-metoxi-fenil]-1-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
 3-[4-(2-amino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
 3-[4-(2-etilamino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
 30 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(2-isopropilamino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,
 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,
 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-[2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,
 35 3-[4-[2-(2-amino-etilamino)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
 3-[4-(3-amino-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
 3-[4-(3-etilamino-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
 40 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(3-isopropilamino-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,
 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-[3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona,

- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-{4-[3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-propan-1-ona, y
- 3-{4-[3-(2-amino-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona,
- 5 o una sal de dichos compuestos.
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por:
- N-(3-{4-[5-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 10 N-(3-{4-[5-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[5-(5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-3-hidroxi-propionamida;
- N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 15 N-(3-{2-etil-6-metil-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{2-cloro-6-metoxi-4-[3-oxo-3-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 20 N-(3-{2-etil-6-metil-4-[5-(3,5,5-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-propan-1-ona;
- 3-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 3-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dietil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 3-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2-metoxi-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 25 3-[3,5-dimetil-4-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- N-(2-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-etil)-metanosulfonamida;
- N-(2-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-etil)-metanosulfonamida;
- 30 (2-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-etil)-amida de ácido etanosulfónico;
- N-(2-{2,6-dietil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-fenoxi}-etil)-metanosulfonamida;
- 35 N-(2-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-etil)-metanosulfonamida;
- N-(2-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metoxi-fenoxi}-etil)-metanosulfonamida;
- N-(2-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-3-metoxi-fenoxi}-etil)-metanosulfonamida;
- 40 N-(2-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-etil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(2-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-etil)-3-hidroxi-propionamida;
- 45 N-(2-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-etil)-2-hidroxi-acetamida;

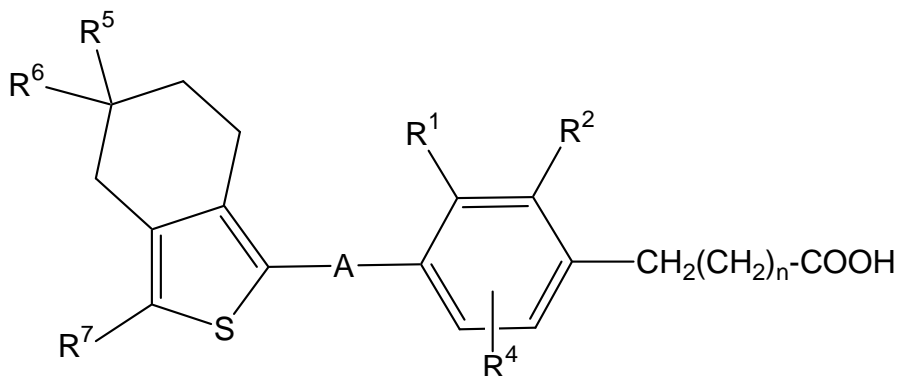
- N-(2-{2,6-dietil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-fenoxi}-etil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(2-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-etil)-2-hidroxi-acetamida;
- 5 N-(2-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metoxi-fenoxi}-etil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(2-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-3-metoxi-fenoxi}-etil)-2-hidroxi-acetamida;
- 10 N-(2-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-etil)-2-metilamino-acetamida;
- N-(2-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-etil)-2-metilamino-acetamida;
- N-(2-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-etil)-3-metilamino-propionamida;
- 15 N-(2-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metoxi-fenoxi}-etil)-2-metilamino-acetamida;
- N-(2-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-3-metoxi-fenoxi}-etil)-2-metilamino-acetamida;
- 3-[3,5-dimetil-4-(3-metilamino-propoxi)-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 20 N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-metanosulfonamida;
- N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 25 N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-propil)-2-metilamino-acetamida;
- N-(3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-propil)-2-metilamino-acetamida;
- 30 N-(3-{2,6-dietil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-fenoxi}-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metoxi-fenoxi}-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 3-[4-(3-Amino-propoxi)-2-metoxi-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 35 N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-3-metoxi-fenoxi}-propil)-metanosulfonamida;
- N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-3-metoxi-fenoxi}-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 40 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(2-hidroxi-3-metilamino-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona;
- 3-[4-(3-Amino-2-hidroxi-propoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-metanosulfonamida;
- 45 (3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-amida de ácido etanosulfónico;

- (3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-amida de ácido metanosulfónico;
- N-(3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-metanosulfonamida;
- 5 (3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-amida de ácido etanosulfónico;
- (3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-amida de ácido metanosulfónico;
- 10 N-(3-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-metanosulfonamida;
- N-(3-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-metanosulfonamida;
- N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-3-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-metanosulfonamida;
- 15 éster metílico de ácido (3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-acético;
- éster metílico de ácido 3-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-propiónico;
- 20 éster metílico de ácido 1-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-azetidín-3-carboxílico;
- éster etílico de ácido (3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-acético;
- éster etílico de ácido 3-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-propiónico;
- 25 éster etílico de ácido 1-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-azetidín-3-carboxílico;
- ácido 1-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-azetidín-3-carboxílico;
- 30 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-{3-etil-4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-5-metil-fenil}-propan-1-ona;
- N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 35 N-(3-{2,6-dietil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 40 N-(3-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-3-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-metilamino-acetamida;
- 45 N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-3-metilamino-propionamida;

- N-(3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-metilamino-acetamida;
- N-(3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-3-metilamino-propionamida;
- 5 N-(3-{2,6-dietil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-metilamino-acetamida;
- N-(3-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-metilamino-acetamida;
- 10 N-(3-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-3-metilamino-propionamida;
- N-(3-{2-cloro-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-metilamino-acetamida;
- N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-3-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-metilamino-acetamida;
- 15 N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-3-metoxi-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-3-metilamino-propionamida;
- 3-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-propionamida;
- 20 3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida;
- 3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-N-(3-hidroxi-propil)-propionamida;
- 3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-propionamida;
- 25 éster metílico de ácido (3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-propionilamino)-acético;
- éster metílico de ácido 3-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-propionilamino)-propiónico;
- 30 ácido 3-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-propionilamino)-propiónico;
- 3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida;
- 3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-propionamida;
- 35 ácido (3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenil}-propionilamino)-acético;
- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(3-hidroxi-propil)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona;
- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-propil)-5-metil-fenil]-propan-1-ona;
- 40 N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-propil)-3-hidroxi-propionamida;
- N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-propil)-2-metilamino-acetamida;
- 45 N-(3-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-propil)-3-metilamino-propionamida;

- N-(3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenil}-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenil}-propil)-3-hidroxi-propionamida;
- 5 N-(3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenil}-propil)-2-metilamino-acetamida;
- N-(3-{2-etil-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-6-metil-fenil}-propil)-3-metilamino-propionamida;
- N-(2-amino-etil)-4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-benzenosulfonamida;
- 10 N-{4-[3-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenil}-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[5-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 3-{2-etil-4-[5-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida;
- 15 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-2-(2-metoksi-fenilamino)-etanona;
- 1-(3-etil-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-2-[4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-etanona;
- 1-(5,5-dietil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona;
- 20 N-(3-{4-[3-(5,5-dietil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dimetil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 3-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 3-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(3-etil-5,5-etilen-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- N-(3-{4-[5-(5,5-etilen-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-2,6-dimetil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 25 3-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[4-(2-hidroxi-3-metoksi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-propan-1-ona;
- 30 1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-etoxi)-5-metil-fenil]-propan-1-ona;
- 1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[3-etil-4-(2-hidroxi-propoxi)-5-metil-fenil]-propan-1-ona;
- 3-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 35 3-[4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3-etil-5-metil-fenil]-1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- N-(3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- 40 N-(3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-3-hidroxi-propionamida;
- N-(3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-metilamino-acetamida;
- N-(3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dietil-fenoksi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida;

- N-(3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2,6-dietil-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-3-hidroxi-propionamida;
- 3-[4-(2,3-dihidroxi-propilamino)-3,5-dimetil-fenil]-1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propan-1-ona;
- 5 3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenil}-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-propionamida;
- N-(2,3-dihidroxi-propil)-3-[4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenil]-propionamida;
- 10 éster metílico de ácido (3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenil}-propionilamino)-acético;
- ácido (3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenil}-propionilamino)-acético;
- 1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-[3-etil-4-(3-hidroxi-propil)-5-metil-fenil]-propan-1-ona;
- 15 N-(3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenil}-propil)-2-hidroxi-acetamida;
- N-(3-{4-[3-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-3-oxo-propil]-2-etil-6-metil-fenil}-propil)-3-hidroxi-propionamida;
- 1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-2-(2-metoxi-fenilamino)-etanona; y
- 20 1-(5,5-dimetil-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofen-1-il)-2-[4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-etanona,
o una sal de dichos compuestos.
22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, para su uso como medicamento.
24. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunitario activado.
- 30 25. El uso de acuerdo con la reivindicación 24 para la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados seleccionados entre riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades de injerto frente a huésped provocados por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios seleccionados entre artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, soriasis, artritis soriática, enfermedad de Crohn y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica.
- 35 26. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por tiofenos de fórmula (II)



Fórmula (II)

en la que A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y n son tal como se han definido en la reivindicación 1,

5 y los isómeros de configuración tales como enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, y mezclas de racematos diastereoméricos, así como también sales y complejos solventes de dichos compuestos, y formas morfológicas.