



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 365 905**

51) Int. Cl.:

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61K 31/4743 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Número de solicitud europea: **02731200 .8**

96) Fecha de presentación : **29.03.2002**

97) Número de publicación de la solicitud: **1383463**

97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2004**

54) Título: **Compuestos de tiofeno condensados y uso de los mismos en el tratamiento del dolor crónico.**

30) Prioridad: **30.03.2001 US 280416 P**

45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.10.2011

45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.10.2011

73) Titular/es: **KING PHARMACEUTICALS, Inc.**
501 5th Street
Bristol, Tennessee 37620, US

72) Inventor/es: **Moorman, Allan, R.;**
Romagnoli, Romeo y
Baraldi, Pier, Giovanni

74) Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 365 905 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

Compuestos de tiofeno condensados y uso de los mismos en el tratamiento del dolor crónico

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos útiles en la normalización de una función de nervio sensorial hiperexcitado patológicamente en un mamífero consciente, particularmente un ser humano consciente. En particular, la invención se refiere a nuevos compuestos, particularmente compuestos de tiofeno condensados, procedimientos de síntesis de dichos compuestos y procedimientos de uso de dichos compuestos para reducir o eliminar síntomas sensoriales hiperexcitados, tales como el dolor neuropático.

10 2. Antecedentes

El dolor neuropático es un dolor crónico persistente que normalmente se describe como una sensación de quemazón, fulgurante o lacerante sin una causa obvia. Estos síntomas a menudo se asocian con daños en los nervios o en las fibras nerviosas. Sollevi (patente de EE.UU. 5.691.318) ha descrito el desarrollo de la función nerviosa sensorial hiperexcitada que daría lugar al dolor neuropático. En general, esto implica alguna forma de traumatismo, como una infección o una lesión mecánica, que produce daños en el sistema nervioso sensorial.

15 El sistema nervioso sensorial participa en la información que va desde los tejidos y órganos periféricos al cerebro (SNC). En estos tejidos y órganos periféricos, los sensores son sensibles a cualidades tales como tacto, aumento o reducción de la temperatura, vibración, presión, olfato, gusto, equilibrio, estímulos dolorosos y audición, y, como tal, es importante para el control fisiológico del sujeto en relación con el medio ambiente que le rodea. Alteraciones en la capacidad de los nervios para transmitir estas señales sensoriales pueden producir a una reducción de la percepción sensorial (hipoestesia) o a hiperexcitación, en la que la percepción sensorial está aumentada (estado neuropático). Este estado neuropático se puede asociar con menores umbrales para el tacto y la temperatura (hiperestesia), molestias en la percepción del tacto o la temperatura (disestesia), molestias o dolor con el tacto, la presión y/o la estimulación térmica (alodinia), hipersensibilidad a estímulos dolorosos (hiperalgesia), alteraciones del equilibrio, alteraciones de la audición (acúfenos) o disfunción ganglionar. Generalmente, el estado neuropático se considera crónico cuando persiste durante 3 o más meses.

En los últimos años se han propuestos ciertos tratamientos para el dolor neuropático. Una de estas estrategias ha sido una cierta administración intratecal (i.t.) de adenosina. Cuando se administra mediante un catéter implantado crónicamente en el líquido cefalorraquídeo de ratones, Holmgren y col. (Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol. 334: 290-293, (1989)) han dado cuenta de una latencia en la retirada de la pata por reflejo provocada por un plato caliente.

En seres humanos con dolor neuropático periférico, se ha comunicado que la infusión intravenosa lenta de adenosina (50-70 microgramos/kg/min) alivia el dolor espontáneo, alivia la alodinia táctil, anula la alodinia térmica y atenúa considerablemente la hiperalgesia debido a alodinia por punción cutánea o inducida por presión. Aunque la duración de la infusión fue de aproximadamente 40-60 minutos, se ha notificado que los efectos duran varias horas (Sollevi y col., Pain 61: 155-158 (1995); Belfrage y col. Anesth. Analg. 81: 713-717 (1995); Sollevi, patente de EE.UU. nº 5.691.318). En un estudio posterior, se demostró que la administración sistémica de adenosina reducía el área de alodinia táctil dinámica sin mejorar significativamente el dolor espontáneo ni el umbral del dolor táctil. En algunos casos, el efecto duró varios meses (Sjolund y col., Eur. J. Pain 5: 199-207 (2001)). Se ha demostrado que la infusión intravenosa de adenosina reduce la hiperalgesia secundaria a dolor inflamatorio cutáneo en seres humanos (Sjolund y col., Anesth. Analg. 88: 605-610 (1999)).

Datos experimentales indican que estos efectos de la adenosina se producen al nivel espinal (Salter y Henry, Neuroscience 22: 631-650 (1987)). En un modelo de ligadura de nervio espinal en ratas, la adenosina intratecal produjo una reducción dependiente de la dosis de la alodinia fácil de una duración superior a 24 horas (Lavand'homme and Eisenach, Pain 80: 31-36 (1999)). Estos efectos fueron aditivos con la morfina intratecal y con el agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos, clonidina (Gomes y col., Anesthesiology 91: 1072-1079 (1999)). Además, la eficacia de la adenosina intratecal se invierte mediante la administración intratecal del antagonista de los receptores A_1 de adenosina, 8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina, pero no del antagonista de los receptores preferentes A_2 de adenosina 3,7-dimetil-8-propargilxantina, lo que sugiere la implicación del receptor A_1 de adenosina en la participación de la adenosina en el dolor neuropático (Gomes y col., Anesthesiology 91: 1072-1079 (1999)). Tras la administración intratecal de 500-1000 microgramos de adenosina en seres humanos con dolor neuropático crónico, el dolor tanto espontáneo como provocado se redujo en paralelo al incremento de los umbrales del dolor táctil en las zonas alodínicas y a la reducción de las áreas de hiperalgesia táctil (Belfrage y col., Anesth. Analg. 89: 136-142 (1999)).

55 Se han realizado intentos de modular el metabolismo de la adenosina, de modo que también se han investigado los incrementos de los niveles endógenos. En roedores, se ha demostrado que el uso de inhibidores de la adenosina desaminasa para prevenir la desaminación rápida de la adenosina en inosina potencia considerablemente la eficacia

de la morfina espinal en la reducción de la alodinia. Un efecto similar se ha observado con la administración intratecal de inhibidores nucleosídicos del transporte, que ralentizan o impiden la captación celular de la adenosina en circulación. También se ha dado cuenta de que los inhibidores de la adenosina quinasa, que evitan la fosforilación de adenosina en adenosina monofosfato, son eficaces (Lynch y col., Eur. J. Pharmacol. 364: 141-146 (1999); Kowaluk et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 295: 1165-1174 (2000); Suzuki y col., Br. J. Pharmacol. 132: 1615-1623 (2001); Zhu y col., Brain Res. 905: 104-110 (2001)). Todas estas estrategias actúan incrementando la concentración de adenosina disponible para el receptor A₁ de adenosina.

Se han notificado investigaciones de otra modulación de receptores de adenosina en Bruns y col., Mol. Pharmacol. 38: 939-949 (1990); Bruns y col., Mol. Pharmacol. 38: 950-958 (1990); Bruns y col., Mol. Pharmacol. 38: 939-949, 950-958 (1990), Leung y col., Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol. 352: 206-212 (1995); Baraldi, patente de EE.UU. 5.939,432; Baraldi et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 10: 1953-1957 (2000); van der Klein et al., J. Med. Chem. 42: 3629-3635 (1999); Kourounakis et al., Drug Dev. Res. 49: 227 237 (2000); and Tranberg et al., J. Med. Chem. 45: 382-389 (2002)).

Por ejemplo, Baraldi, en la patente de EE.UU. n° 5.939.432 y el documento correspondiente WO 99/21617 A2, describe el uso de moduladores alostéricos del receptor A₁ de adenosina para tratar el dolor neuropático. En particular, la referencia revela ciertos derivados de tiofeno como moduladores alostéricos del receptor A₁ de adenosina.

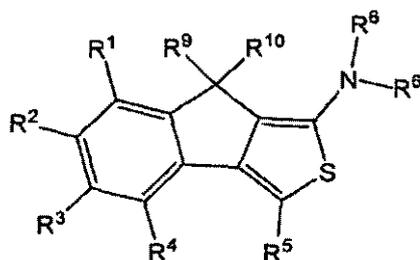
Bruns et al., Mol. Pharmacol. 38: 950-958 (1990), comunican las relaciones estructura-actividad para la estimulación de la actividad de unión de los agonistas de los receptores A₁ de adenosina por 2-amino-3-aciltiofenos. Se ha descrito un grupo amino portador de al menos un átomo de hidrógeno y un grupo cetocarboxilo como restos esenciales para la actividad de potenciación alostérica. Se ha comunicado que el compuesto PD 81.723 tiene la relación más favorable entre potenciación y antagonismo.

Sumario de la invención

En la actualidad, los inventores proporcionan compuestos útiles como moduladores alostéricos del receptor A₁ de adenosina y se revelan procedimientos de preparación y uso de los mismos. Dichos compuestos pueden usarse en la normalización de una función de nervio sensorial hiperexcitado patológicamente en un mamífero consciente, particularmente un ser humano consciente.

Más particularmente, en la actualidad los inventores proporcionan compuestos de tiofeno condensados que serán útiles para diversas aplicaciones terapéuticas, incluida la gestión del dolor, particularmente su uso en el tratamiento del dolor neuropático.

Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos de tiofeno condensados de Fórmula I:



Fórmula I

en la que

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, amino, nitro, tior, alquilo opcionalmente sustituido que tiene preferentemente de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, alqueno opcionalmente sustituido que tiene preferentemente de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, alquino opcionalmente sustituido que tiene preferentemente de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, alcoxi opcionalmente sustituido que tiene preferentemente de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, alquilamino opcionalmente sustituido que tiene preferentemente de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, dialquilamino opcionalmente sustituido que tiene preferentemente grupos alquilo seleccionados independientemente, en los que cada grupo alquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, alquiltio opcionalmente sustituido que tiene preferentemente de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, alquilsulfino opcionalmente sustituido que tiene preferentemente de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido que tiene preferentemente de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, alcanóilo opcionalmente sustituido que tiene preferentemente de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico o heteroaromático opcionalmente sustituido, que tiene preferentemente de 1 a 3 anillos y de 1 a 3 átomos de N, O o S en cada anillo;

R⁵ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido que tiene preferentemente de 1 a aproximadamente 20 átomos de

carbono, alqueniilo opcionalmente sustituido que tiene preferentemente de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, alquinilo opcionalmente sustituido que tiene preferentemente de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico o heteroaromático opcionalmente sustituido, que tiene preferentemente de 1 a 3 anillos y de 1 a 3 átomos de N, O o S en cada anillo;

5 cada R⁶ es hidrógeno; y

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno o hidroxilo, o juntos pueden representar un oxígeno del carbonilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos preferidos de la invención muestran una buena actividad en un ensayo de potenciación de AMPc del receptor de adenosina A₁, tal como se ejemplifica dicho ensayo en el Ejemplo 22, que se muestra más adelante.

10 Las referencias en el presente documento a un "ensayo de potenciación de AMPc" pretenden indicar el ensayo del protocolo especificado en el Ejemplo 22 que se muestra más adelante. Los compuestos particularmente preferidos proporcionarán una disminución del 10 por ciento en la actividad de AMPc con respecto al control a una concentración de compuesto de ensayo de 10 μM en dicho ensayo de potenciación de AMPc definido, más preferentemente una disminución del 30 ó 40 por ciento en la actividad de AMPc con respecto al control a una

15 concentración de compuesto de ensayo de 10 μM.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de tiofeno condensado de Fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento (incluyendo tratamiento profiláctico) de dolor crónico, particularmente dolor neuropático.

20 Se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de tiofeno condensados de Fórmula I, típicamente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles en el tratamiento de dolor crónico, particularmente dolor neuropático.

Otros aspectos de la invención se desvelan a continuación.

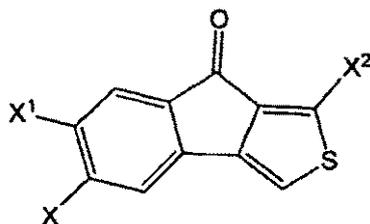
Descripción detallada de la invención

25 Como se ha analizado anteriormente, ahora se ha descubierto que los compuestos de tiofeno condensados son útiles para el control del dolor, especialmente para su uso en el tratamiento o profilaxis del dolor neuropático en un mamífero consciente, particularmente un ser humano consciente.

Todas las posiciones de los anillos disponibles de los compuestos de tiofeno condensados de Fórmula I pueden estar opcionalmente sustituidas con un grupo distinto de hidrógeno, incluyendo grupos tales como halógeno, alquilo

30 C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ y arilo carbocíclico tal como fenilo.

Se prefieren compuestos de Fórmula I que tienen la siguiente Fórmula V:



Fórmula V

en la que:

35 X y X¹ son independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido que tiene preferentemente de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, alqueniilo opcionalmente sustituido que tiene preferentemente de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, alquinilo opcionalmente sustituido que tiene preferentemente de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, alcoxi opcionalmente sustituido que tiene preferentemente de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, nitro o halógeno; y X² es amino; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 Los compuestos específicamente preferidos de la invención incluyen los siguientes:

1-amino-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-5-cloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen- 8-ona;
 1-amino-5-metil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-4,5-dicloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 45 1-amino-4,5-dimetil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-5-etil-8H-indeno[1,2-c]tiofen- 8-ona;

1-amino-5-propil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-7-metil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-7-cloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-6,7-dicloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 5 1-amino-5,6-dicloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-4-cloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-6-cloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-4-metil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-6-metil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 10 1-amino-6-etil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-4-metoxi-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-5-metoxi-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-7-metoxi-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-6-metoxi-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 15 1,6-diamino-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-6-bromo-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona; y
 1-amino-5-cloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ol; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a grupos alquilo lineales, ramificados o
 20 cíclicos, monovalentes, que tienen preferentemente de 1 a 20 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 10
 átomos de carbono, y lo más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo inferior"). Este término se
 ejemplifica por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, n-hexilo, 2-metilpropilo y 3-
 metilbutilo. Los términos "alquilenilo" y "alquilenilo inferior" se refieren a radicales divalentes del alcano
 correspondiente. Además, como se usa en el presente documento, otros restos que tienen nombres obtenidos a
 partir de alcanos, tales como alcoxi, alcanoililo, alquenilo, cicloalquenilo, etc., cuando se modifican con "inferior",
 25 tienen cadenas de carbono de diez o menos átomos de carbono. En los casos en los que el número mínimo de
 carbonos requerido es mayor que uno, por ejemplo, alquenilo y alquinilo (mínimo de dos carbonos) y cicloalquilo
 (mínimo de tres átomos de carbono), se entiende que el término "inferior" se refiere a al menos el número mínimo de
 átomos de carbono.

Como se ha indicado anteriormente, los grupos alquilo pueden estar sustituidos, por ejemplo, por 1 a 5 sustituyentes,
 30 y preferentemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados adecuadamente entre el grupo que consiste en alcoxi,
 alcoxi sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo
 sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, acilo, amino, arilo, arilo sustituido, carboxilo, carboxialquilo, ciano, flúor,
 hidroxilo, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, nitro, alquiltio, tiol, mono(alquil)amino, di(alquil)amino, mono(alquil
 sustituido)amino, di(alquil sustituido)amino, aminas disustituidas asimétricas que tienen diferentes sustituyentes
 35 seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo y aralquilo sustituido, -SO- alquilo, -SO-
 alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-arilo sustituido, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-arilo
 sustituido. Como se usa en el presente documento, otros restos que tienen el prefijo "sustituido" pretenden incluir
 uno o más de los sustituyentes indicados anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" se refiere a grupos alquenilo lineales o ramificados
 40 que tienen de 2 a 20, más preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono, y lo más preferentemente de 2 a 6 átomos
 de carbono, y que tienen al menos 1 y preferentemente de 1 a 3 sitios de insaturación de alquenilo. Este término se
 ejemplifica por grupos tales como etenilo (CH=CH₂), 1-propenilo (CH=CH-CH₃), 2-propenilo (C(CH₃)=CH₂) y 3-metil-
 2-pentenilo (CH₂-CH=C(CH₃)-CH₂CH₃).

Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a grupos alquinilo lineales o ramificados que
 45 tienen de 2 a 20 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono, y lo más preferentemente
 de 2 a 6 átomos de carbono, y que tienen al menos 1 y preferentemente de 1 a 2 sitios de insaturación de alquinilo.
 Este término se ejemplifica por grupos tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 2-butinilo y 4,4-dimetil-2-pentinilo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos
 50 de carbono que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos unidos en una condensación fusionada o espirocíclica.
 Este término se ejemplifica por grupos tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, norbornilo,
 perhidrofluorenilo y adamantilo. Como se ha indicado, el término alquilo es inclusivo de cicloalquilo a menos que se
 indique otra cosa.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo cíclicos de 1 a 20
 55 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos unidos en una condensación fusionada o
 espirocíclica y que tienen al menos 1 y preferentemente de 1 a 2 sitios de insaturación de alquenilo. Este término se
 ejemplifica por grupos tales como ciclopentenilo, cicloheptenilo, 1,3-ciclooctadienilo, cicloheptatrienilo y
 biciclo[2,2,1]hepta-2,5-dienilo.

La expresión "grupo alicíclico de carbono" se refiere a estructuras en las que cada miembro del anillo es carbono y el
 60 grupo es no aromático, aunque el grupo puede tener uno o más dobles enlaces endocíclicos carbono-carbono. Los
 grupos alicíclicos de carbono preferidos tienen 5, 6, 7 u 8 átomos en el anillo, más preferentemente 5, 6 ó 7 átomos

en el anillo.

5 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" o "arilo carbocíclico" se refiere a un grupo carbocíclico, aromático, insaturado, de 6 a 20 átomos de carbono, que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados. Este término se ejemplifica por grupos tales como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antraceno y 1,2-benzantraceno. Como se usa en el presente documento, el término "arilo" también se refiere a los hidrocarburos de anillo condensado en los que el anillo o anillos condensados están condensados con anillos no aromáticos adicionales. De esta manera, este término se ejemplifica por grupos tales como fluorenilo, acenaftenilo, bifenilenilo y fluorantenilo. A menos que se obligue de otra forma por la definición para el sustituyente arilo, dichos grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes, preferentemente uno a tres sustituyentes, seleccionados entre la lista dada en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo o arilo sustituido, unido a un grupo alquileo o grupo alquileo sustituido, en los que el arilo, arilo sustituido, alquileo y alquileo sustituido son como se definen en el presente documento.

15 Como se usa en el presente documento, el término "heteroalíclico" se refiere a un grupo carbocíclico saturado o insaturado, monovalente, que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, de 1 a 15 átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos dentro del anillo o anillos, preferentemente de 1 a 9 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos dentro del anillo o anillos, seleccionados entre el grupo de heteroátomos que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno. Este término se ejemplifica por grupos tales como tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, quinuclidinilo, tiomorfolinilo, morfolinilo y dioxolanilo.

20 Como se usa en el presente documento, el término "heteroaromático" se refiere a un grupo aromático, heterocíclico, de 5 miembros o de 6 miembros, que puede estar opcionalmente condensado con un anillo de arilo o arilo sustituido, donde el heterocíclico, arilo y arilo sustituido son como se definen en el presente documento. Este término se ejemplifica por grupos tales como pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, indolilo, benzofuranilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y similares. Opcionalmente, el grupo heteroarilo puede estar condensado con un segundo o tercer grupo heteroarilo. En este contexto, este término se ejemplifica por grupos tales como 1,2,3-triazolo[4,5-B]piridinilo, s-triazolo[1,5-A]pirimidinilo, pirazolo[3,4-D]pirimidinilo, purinilo, pterinilo, pteridinilo y pirimido[5,4-D]pirimidinilo.

30 Como se usa en el presente documento, el término "alcanoílo" se refiere a los grupos alquil-C(O)-, alquil sustituido-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil sustituido-C(O)-, aril-C(O)-, aril sustituido-C(O)-, heterocíclico-C(O)- y heteroaril sustituido-C(O)-, donde el alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterocíclico y heteroarilo son como se definen en el presente documento.

35 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere al grupo "alquil-O-", "alquil sustituido-O-", "cicloalquil-O-" o "cicloalquil sustituido-O-", en los que el alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido son como se definen en el presente documento. Este término se ejemplifica por grupos tales como metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, 1-butiloxi, terc-butiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiltoxí.

Como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" se refiere a grupos flúor, cloro, bromo y yodo.

40 Los grupos heteroalquileo tendrán típicamente de 1 a aproximadamente 8 átomos en la cadena, más típicamente de 1 a aproximadamente 6 átomos en el engarce y al menos un heteroátomo (N, O o S) como un miembro de la cadena divalente. Según se usen en el presente documento los términos "heteroalquileo" y "alquileo", dichas cadenas pueden tener uno o más dobles o triples enlaces en la cadena, es decir, el término heteroalquileo es inclusivo de grupos heteroalquilenilo y heteroalquínileno y el término alquileo es inclusivo de grupos heteroalquilenilo y heteroalquínileno.

45 Los grupos alquiltio de compuestos de la invención que tienen adecuadamente uno o más engarces tioéter, típicamente 1, 2 ó 3 engarces tioéter, y preferentemente de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono.

50 Los grupos alquilsulfínilo de compuestos de la invención tienen adecuadamente uno o más grupos sulfínil-S(O)-, típicamente 1, 2 ó 3 engarces sulfínilo, y preferentemente de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono.

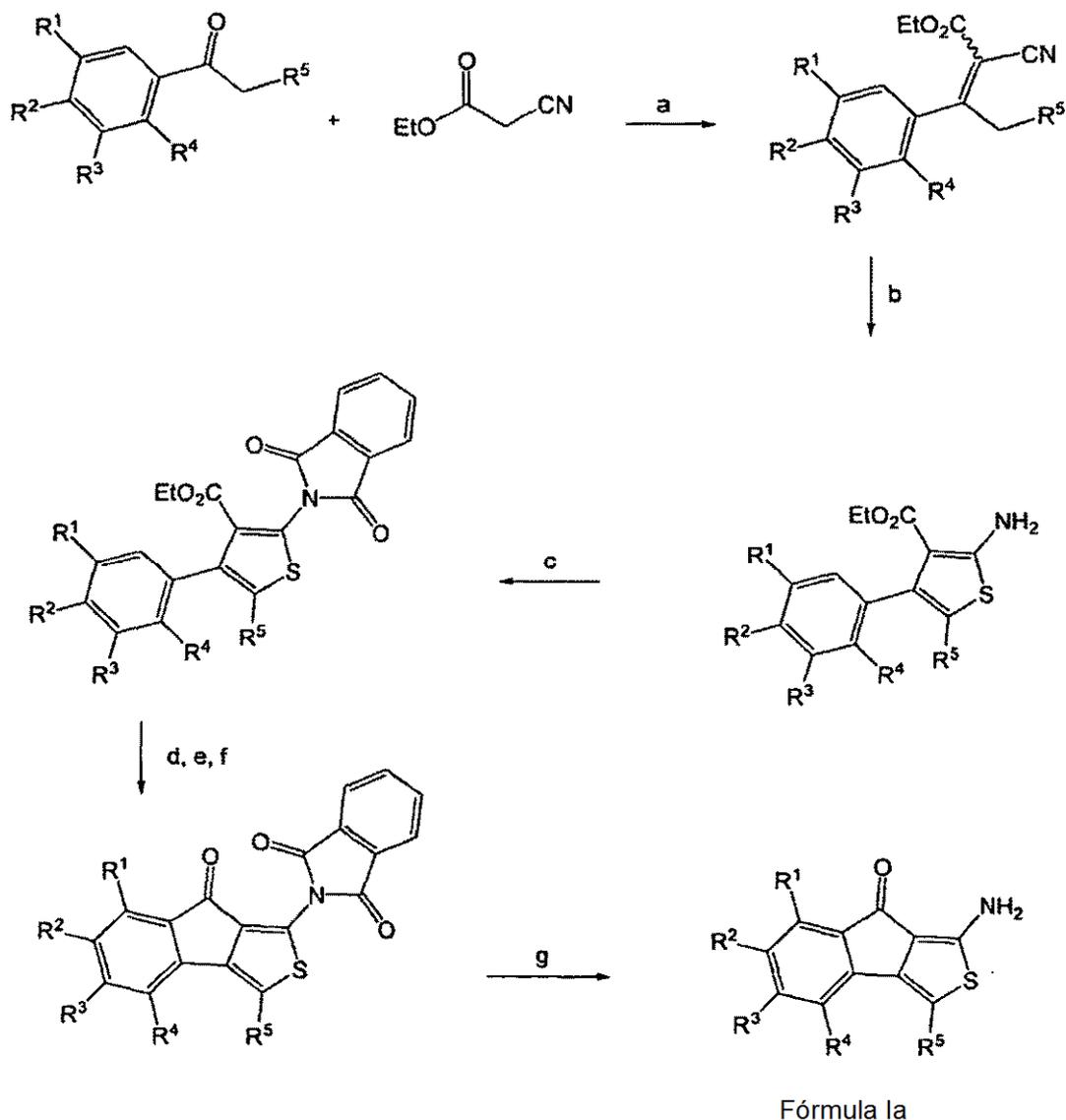
Los grupos alquilsulfonilo de los compuestos de la invención tienen adecuadamente uno o más grupos sulfonil-S(O)₂-, típicamente 1, 2 ó 3 engarces S(O)₂, y preferentemente de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono.

55 Los grupos alquilamino preferidos de los compuestos de la invención incluyen los que tienen uno o más grupos amina primaria, secundaria y/o terciaria, preferentemente 1, 2 ó 3 grupos amina en total, y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono.

Como se ha indicado, diversos sustituyentes en los compuestos de Fórmula I pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos adecuados que pueden estar presentes en un sustituyente "sustituido" incluyen halógeno (F, Cl, Br o I); ciano; hidroxilo; nitro; alcoilo, por ejemplo, un grupo alcoilo C_{1-6} tal como acetilo; grupos alquilo, por ejemplo, alquilo C_{1-6} ; grupos alcoxi, por ejemplo, alcoxi C_{1-6} ; alquilsulfinilo, tal como grupos que tienen de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; alquilsulfonilo tal como grupos que tienen de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; alquilamino tal como grupos que tienen de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico tal como fenilo y naftilo; heteroalíclico tal como los que se han analizado anteriormente; o heteroaromático que tiene típicamente 1, 2 ó 3 átomos de N, O o S en el anillo. Un sustituyente "sustituido" de un compuesto de la invención puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles, típicamente 1, 2 ó 3 posiciones, con uno o más grupos adecuados tales como los que se han indicado inmediatamente antes.

Como para cualquiera de los grupos anteriores que contienen uno o más sustituyentes, se entiende por el experto en la materia que dichos grupos no contienen ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente inviables y/o sintéticamente poco prácticos.

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por una diversidad de rutas. Sin embargo, los derivados de 1-amino-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona (Fórmula la a continuación) de la presente invención se sintetizan preferentemente por una condensación de Knoevenagel de una acetofenona adecuadamente sustituida con cianoacetato de etilo para preparar los ésteres 3-aril-2-ciano-but-2-enoicos intermedios (Esquema I a continuación).



20 **Esquema I:** a. $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{NH}_4^+$, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, benceno; b. morfolina, S_8 , etanol; c. anhídrido ftálico, ácido acético; d.

NaOH; e. SOCl₂; f. AlCl₃, CH₂Cl₂; g. NH₂NH₂·H₂O

Se descubrió que la reacción de los aductos de Knoevenagel con azufre elemental en una reacción de Gewald proporcionaba los ésteres del ácido 2-amino-4-aryl-tiofeno-3-carboxílico requeridos. Se mostró la protección de la amina, seguida de saponificación del éster y ciclación de Friedel-Crafts para proporcionar las 1-amino-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-onas protegidas que se desprotegeron fácilmente en condiciones bien conocidas por los expertos en la materia.

Como se ha tratado anteriormente, los compuestos revelados en el presente documento son útiles en el tratamiento del dolor, incluida la gestión del dolor en general, y, particularmente, el tratamiento o gestión del dolor crónico, especialmente del dolor neuropático. Se ha reconocido que el dolor neuropático es dolor resultante de algún tipo de daño patológico en el sistema nervioso o de alguna afección relacionada con éste. Varios tipos de dolor neuropático se pueden tratar de acuerdo con la invención, por ejemplo neuropatía diabética y neuralgia postherpética. Otras afecciones patológicas que pueden dar lugar al dolor neuropático que se puede tratar de acuerdo con la invención incluyen neuralgia del trigémino, neuropatías asociadas con SIDA debidas a la infección por el VIH y/o su tratamiento, dolor asociado con el tratamiento del cáncer, dolor de latigazo cervical, dolor del miembro fantasma, dolor por lesión traumática, síndrome del dolor regional complejo y dolor por enfermedad vascular periférica. Los compuestos de la invención también serán útiles para la gestión y tratamiento del dolor posquirúrgico.

Los compuestos de la invención también serán útiles para el tratamiento de otros mamíferos que no sean los seres humanos, incluidas aplicaciones veterinarias, tales como el tratamiento de caballos y ganado, ganado vacuno, ovejas, vacas, cabras, cerdos y similares, y de mascotas como perros y gatos.

Un compuesto de tiofeno condensado de la invención se puede administrar a un sujeto como el único agente terapéutico en un régimen terapéutico concreto. Como alternativa, uno o más compuestos de la invención se pueden administrar en una formulación de tipo "cóctel" con otros compuestos terapéuticos, es decir administración coordinada de uno o más compuestos de tiofeno condensados de la invención junto con uno o más compuestos terapéuticos activos, particularmente una administración coordinada con adenosina o con un derivado de adenosina.

Las formulaciones preferidas de la presente invención para el uso médico comprenden uno o más compuestos de la invención junto con un transportador aceptable de los mismos y, opcionalmente, otros principios terapéuticamente activos. El transportador debe ser "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor del mismo.

Por tanto, la presente invención comprende además una formulación farmacéutica que comprende uno o más compuestos de las fórmulas anteriores con un transportador farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica, intratecal o parenteral (incluidas las vías subcutánea, intramuscular e intravenosa). Se prefieren aquéllas para administración oral o parenteral.

Las formulaciones pueden presentarse cómodamente en una forma de monodosis y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner el compuesto activo en asociación con un transportador, que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto de forma uniforme y estrecha el compuesto activo e asociación con un transportador líquido o un transportador sólido finamente dividido y, después, en caso necesario, dando forma al producto de la forma de dosificación unitaria deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse en forma de unidades pequeñas, tales como cápsulas, sellos, comprimidos o pastillas, en las que cada una contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo; en forma de polvo o gránulos; o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, por ejemplo en forma de un jarabe, un elixir, una emulsión o una poción.

Un comprimido puede fabricarse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos comprimidos se pueden preparar mediante compresión en una máquina adecuada del compuesto activo en forma de flujo libre, por ejemplo un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con ingredientes auxiliares, por ejemplo aglutinantes, lubricantes, diluyentes inertes, agentes de superficie activa o de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto activo en polvo con cualquier transportador adecuado.

Un jarabe o suspensión se pueden fabricar añadiendo el compuesto activo a una solución acuosa concentrada de un azúcar, por ejemplo sacarosa, al que se puede añadir cualquier ingrediente auxiliar. Dichos ingredientes auxiliares pueden incluir aromatizantes, un agente retardante de la cristalización del azúcar o un agente para incrementar la solubilidad de cualquier otro ingrediente, por ejemplo un alcohol polihídrico, por ejemplo glicerol o sorbitol.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar en forma de supositorio con un transportador convencional, por ejemplo manteca de cacao o Witepsol S55 (marca comercial de Dynamite Nobel Chemical, Alemania), para una base de supositorio.

5 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral comprenden convenientemente una preparación acuosa estéril del compuesto activo preferentemente isotónica con la sangre del receptor. Por tanto, dichas formulaciones pueden contener convenientemente agua destilada, dextrosa al 5% en agua destilada o solución salina. Formulaciones útiles también comprenden soluciones o sólidos concentrados que contienen el compuesto de tiofeno condensado que, tras dilución con un disolvente adecuado, proporcionan una solución adecuada para la administración parenteral anterior.

Formulaciones para administración parenteral o para otra vía de administración se pueden mezclar en un transportador oleoso, tal como aceite de soja.

10 Formulaciones tópicas incluyen ungüentos, cremas, geles y lociones, que se pueden preparar mediante procedimientos convencionales conocidos en la técnica de la farmacia. Además de la base para ungüentos, cremas, geles o lociones y el principio activo, dicha formulación tópica puede también contener conservantes, perfumes y agentes farmacéuticos activos adicionales.

15 Además de los ingredientes mencionados con anterioridad, las formulaciones de la presente invención pueden incluir además uno o más ingredientes auxiliares opcionales usados en la técnica de las formulaciones farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, tampones, aromatizantes, aglutinantes, agentes de superficie activa, espesantes, lubricantes, agentes de suspensión y conservantes (incluidos antioxidantes).

Véase, en general, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Aston, PA), para consultar formulaciones de administración adecuadas.

20 Composiciones farmacéuticas preferidas o kit de la invención comprenderán uno o más compuestos de tiofeno condensados de la invención envasados junto con instrucciones (escritas) para el uso terapéutico del uno o más compuestos de una enfermedad o trastorno, tal como se ha descrito en el presente documento, por ejemplo instrucciones escritas para el uso terapéutico del uno o más compuestos de tiofeno condensados para la gestión del dolor, particularmente para el tratamiento o profilaxis del dolor crónico, incluido el dolor neuropático.

25 Los compuestos de la invención se administran adecuadamente a un sujeto en forma protonada e hidrosoluble, por ejemplo como una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo clorhidrato, sulfato, hemisulfato, fosfato, nitrato acetato, oxalato, citrato, maleato, mesilato etc., o como una sal de una base o anión adecuados, tal como aminas, por ejemplo compuestos de amonio, tal como tetrametilamonio, y otras aminas orgánicas tales como trimetilamina y trietilamina, y sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio etc.

30 Los compuestos de la invención se pueden evaluar en diversos protocolos para determinar su actividad específica. Como se ha tratado anteriormente, un protocolo preferido es mediante la medición de la potenciación por AMPc en células CHO ("Ensayo de potenciación por AMPc", como se pone como ejemplo en el Ejemplo 22 más adelante.

35 La cantidad de compuesto de la presente invención requerida para ser eficaz como modulador alostérico de un receptor de adenosina variará, por supuesto, con el mamífero concreto que se esté tratando y, en última instancia, según el criterio del responsable médico o veterinario. Los factores que se deben considerar incluyen la afección que se esté tratando, la vía de administración, la naturaleza de la formulación, el peso corporal del mamífero, el área de superficie, la edad y el estado general, y el compuesto concreto que se va a administrar. No obstante, una dosis eficaz adecuada está en el intervalo de aproximadamente 001 pg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg al día.

40 La dosis diaria total se puede administrar en forma de una única dosis, múltiples dosis, por ejemplo de dos a seis veces al día, o mediante infusión intravenosa para una duración seleccionada. Las dosificaciones por encima o por debajo del intervalo citado entran dentro del alcance de la presente invención y se pueden administrar al paciente concreto si se desea o es necesario. Por ejemplo, para un mamífero de 75 kg, un intervalo de dosis sería de aproximadamente 75 mg a 2200 mg al día y una dosis típica sería de aproximadamente 150 mg al día. Si está indicado administrar múltiples dosis pequeñas, el tratamiento podría ser, habitualmente, de 5 mg de un compuesto de la presente invención administrados 3 veces al día.

Los siguientes ejemplos no limitantes son ilustrativos de la invención.

Ejemplo 1:

Parte A: Éster etílico del ácido 2-ciano-3-fenil-but-2-enoico.

50 Una mezcla de acetofenona (50 mmol), cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml), acetato amónico (400 mg) y benceno (50 ml) se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark. Después de aproximadamente 10 horas, se añadieron más cantidad de cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) y acetato amónico (400 ml). Después de 10 horas más, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (240 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (Na_2SO_4). Después de la filtración, el extracto se concentró al vacío y el producto deseado, en forma de una mezcla de isómeros E y Z, se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo, proporcionando un aceite que solidificó

después de un periodo de reposo a temperatura ambiente.

Rendimiento: 79%. Rendimiento Lit: 59%. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,07 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,34 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,50 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,03 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 4,28 (c, 2H, J = 7,1 Hz), 7,30 (m, 10 H). (Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 15: 563 (1980)).

5 Parte B: Éster etílico del ácido 2-amino-4-feniltiofeno-3-carboxílico.

La mezcla de isómeros E y Z de éster etílico del ácido 2-ciano-3-fenil-but-2-enoico (39,5 mmol, Ejemplo 1, Parte A), morfolina (39,5 mmol) y azufre (39,5 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 - 3,0 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Después de lavar con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo, proporcionando el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo.

Rendimiento: 79%. RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,94 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 4,04 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 6,07 (s, 1H), 6,08 (s a, 2H), 7,30 (m, 8H). (Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 15: 563 (1980)).

15 Parte C: Éster etílico del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-fenil-tiofeno-3-carboxílico.

Una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-4-feniltiofeno-3-carboxílico (2 mmol, Ejemplo 1, Parte B) y anhídrido ftálico (2,2 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter de petróleo. El producto en bruto se recogió por filtración, se suspendió en cloruro de acetilo (5 ml) y se calentó a reflujo durante una hora. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso al 5% (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La recristalización en éter de petróleo proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 70%. P.f.: 163-164 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,89 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 3,99 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 7,01 (s, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,73 (m, 4H).

25 Parte D: Ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-fenil-tiofeno-3-carboxílico.

A una solución de NaOH (1,4 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol:H₂O (6 ml) se le añadió éster etílico del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-fenil-tiofeno-3-carboxílico (0,7 mmol, Ejemplo 1, Parte C). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos, después se diluyó con agua (12 ml), se enfrió en un baño de hielo y se aclaró con HCl concentrado. El producto que precipitó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 92%. P.f.: 198-199 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 6,95 (s, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,71 (m, 3H), 7,92 (m, 1 H), 13,20 (s a, 1 H).

Parte E: 2-(8-Oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona.

Una suspensión de ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-fenil-tiofeno-3-carboxílico (1,15 mmol, Ejemplo 1, Parte D) en cloruro de tionilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos, proporcionando una solución homogénea. La mezcla se concentró, proporcionando el cloruro de ácido en bruto y después se co-evaporó con cuatro alícuotas sucesivas de benceno para retirar las últimas trazas de cloruro de tionilo, proporcionando el cloruro de ácido en forma de un sólido de color amarillo-pardo.

El cloruro de ácido en bruto, disuelto en cloruro de metileno anhidro (3 ml), se añadió a una suspensión de cloruro de aluminio anhidro (4,60 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml). La mezcla de color rojo-pardo resultante se calentó a reflujo durante tres horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de HCl 1 M (20 ml) y hielo. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de cloruro de metileno (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 50%.

P.f.: 197-199 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,37 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 7,2 5 Hz), 7,64 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,78 (s, 1H), 7, 98 (m, 4H).

Parte F: 11-Amino-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona [Fórmula I: R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H; R⁹+R¹⁰ = O].

A una suspensión de 2-(8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona (0,45 mmol, Ejemplo 1, Parte E) en etanol absoluto (5 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución se enfrió a 5 °C durante una hora, tiempo durante el cual precipitó la ftaloil hidrazida. El precipitado se retiró por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 4:1 de éter de petróleo:acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se evaporaron, y el producto recristalizó en éter de petróleo y se aisló en forma de un sólido de color

amarillo. Rendimiento: 80%. P.f.: 136 °C; RMN ¹H (CDCl₃): δ 6,61 (s, 1H), 7,28 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,48 (m, 3H), 7,71 (s a, 2H); IR (KBr): 3301, 3204, 1668, 1536 cm⁻¹.

Ejemplos 2 y 3:

Parte A: Éster etílico del ácido 2-ciano-3-(3-metilfenil)-but-2-enoico.

5 Una mezcla de 3'-metilacetofenona (50 mmol), cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) acetato amónico (400 mg) y benceno (50 ml) se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark. Después de aproximadamente 10 horas, se añadieron más cantidad de cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) y acetato amónico (400 mg). Después de 10 horas más, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (240 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (Na₂SO₄). Después de la filtración, el extracto se
10 concentró al vacío y el producto deseado, en forma de una mezcla de isómeros E y Z, se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo. El aceite purificado solidificó después de un periodo de reposo a temperatura ambiente.

Rendimiento: 75%. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,07 (t, 3H, J = 7,15 Hz), 1,33 (t, 3H, J = 7, Hz), 5,2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,07 (c, 2H, J = 7,15 Hz), 4,20 (c, 2H, J = 7,15 Hz), 7,20 (m, 8H).
15 (Tetrahed. Lett. 41: 7563 (2000)).

Parte B: Éster etílico del ácido 2-amino-4-(3-metilfenil)-tiofeno-3-carboxílico.

La mezcla de isómeros E y Z de éster etílico del ácido 2-ciano-3-(3-metilfenil)-but-2-enoico (39,5 mmol, Ejemplo 2 y 3, Parte A), morfolina (39,5 mmol) y azufre (39,5 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 - 3,0 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en
20 acetato de etilo (30 ml). Después de lavar con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo, proporcionando el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 70%. RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,94 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,35 (s, 3H), 4,02 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 6,05 (s, 1H), 6,07 (s a, 2H), 7,16 (m, 4H).

25 Parte C: Éster etílico del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(3-metilfenil)-tiofeno-3-carboxílico.

Una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-4-(3-metilfenil)-tiofeno-3-carboxílico (2 mmol, Ejemplo 2 y 3, Parte B) y anhídrido ftálico (2,2 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter de petróleo. El
30 producto en bruto se recogió por filtración, se suspendió en cloruro de acetilo (5 ml) y se calentó a reflujo durante una hora. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso al 5% (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La recristalización en éter de petróleo proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 63%. P.f.: 175-176 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,75 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 2,33 (s, 3H), 3,92 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 7,23 (m, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,98 (m, 4H).

35 Parte D: Ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(3-metilfenil)-tiofeno-3-carboxílico.

A una solución de NaOH (1,4 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol:H₂O (6 ml) se le añadió éster etílico del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(3-metilfenil)-tiofeno-3-carboxílico (0,7 mmol, Ejemplo 2 y 3, Parte C). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos, después se diluyó con agua (12 ml), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl concentrado. El producto que precipitó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó,
40 proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 94%. P.f.: 195 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,31 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,68 (m, 3H), 7,91 (m, 1H), 13,18 (s a, 1H).

Parte E: 2-(5-Metil-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona y 2-(7-Metil-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona.

Una suspensión de ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(3-metilfenil)-tiofeno-3-carboxílico (1,15 mmol, Ejemplo 2 y 3, Parte D) en cloruro de tionilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos, proporcionando una
45 solución homogénea. La mezcla se concentró, proporcionando el cloruro de ácido en bruto y después se co-evaporó con cuatro alícuotas sucesivas de benceno para retirar las últimas trazas de cloruro de tionilo, proporcionando el cloruro de ácido en forma de un sólido de color amarillo-pardo.

El cloruro de ácido en bruto, disuelto en cloruro de metileno anhidro (3 ml), se añadió a una suspensión de cloruro de aluminio anhidro (4,60 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml). La mezcla de color rojo-pardo resultante se calentó a reflujo durante tres horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de HCl 1 M (20 ml) y hielo. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de cloruro de metileno (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo,
50 proporcionando una mezcla de los dos productos isoméricos en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin

purificación adicional. Rendimiento: 80%.

Ejemplo 2: Parte F: 1-Amino-7-metil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona [Fórmula I: $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$; $R^9 + R^{10} = O$]; y

5 Ejemplo 3: Parte F: 1-Amino-5-metil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona [Fórmula I: $R^3 = CH_3$; $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = R^6 = H$; $R^9 + R^{10} = O$].

10 A una mezcla de 2-(5-metil-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona y 2-(7-metil-8-oxo-8H-2-tia-cymopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona (0,45 mmol, Ejemplo 2 y 3, Parte E) en etanol absoluto (5 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,5 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución se enfrió a 5 °C durante una hora, tiempo durante el cual precipitó la ftaloil hidrazida. El precipitado se retiró por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 4:1 de éter de petróleo:acetato de etilo. Las fracciones que contenían los productos individuales se combinaron, se evaporaron y cada producto se aisló después de la recrystalización en éter de petróleo.

1-Amino-7-metil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona

15 Rendimiento: 61%. Sólido de color amarillo.

P.f.: 196-198 °C; RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,63 (s, 3H), 5,42 (s a, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,28 (m, 2H); IR (KBr): 3273, 3195, 1659, 1543 cm⁻¹.

51-Amino-5-metil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona

Rendimiento: 20%. Sólido de color amarillo.

20 P.f.: 157-159 °C; RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,40 (s, 3H), 5,46 (s a, 2H), 6,26 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,76 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 7,76 Hz); IR (KBr): 3262, 3185, 1659, 1542 cm⁻¹.

Ejemplo 4 y 5:

Parte A: Éster etílico del ácido 3-(3-clorofenil)-2-ciano-but-2-enoico.

25 Una mezcla de 3'-cloroacetofenona (50 mmol), cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) acetato amónico (400 mg) y benceno (50 ml) se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark. Después de aproximadamente 10 horas, se añadieron más cantidad de cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) y acetato amónico (400 mg). Después de 10 horas más, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (240 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (Na₂SO₄). Después de la filtración, el extracto se concentró al vacío y el producto deseado, en forma de una mezcla 1:1 de isómeros E y Z, se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%/éter de petróleo. El aceite purificado solidificó después de un periodo de reposo a temperatura ambiente. Rendimiento: 60%. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,16 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,38 (t, 3H, J = 7,15 Hz), 2,53 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 4,10 (c, 2H, J = 7,15 Hz), 4,33 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 7,31 (m, 8H).

Parte B: Éster etílico del ácido 2-amino-4-(3-clorofenil)-tiofeno-4-carboxílico.

35 La mezcla de isómeros E y Z de éster etílico del ácido 2-ciano-3-(3-clorofenil)-but-2-enoico (39,5 mmol, Ejemplo 4 y 5, Parte A), morfolina (39,5 mmol) y azufre (39,5 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 -3,0 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Después de lavar con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo, proporcionando el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo. Rendimiento: 86%. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,01 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 4,07 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 6,11 (s, 1H), 6,16 (s a, 2H), 7,27 (m, 4H).

Parte C: Éster etílico del ácido 4-(3-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tiofeno-3-carboxílico.

45 Una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-4-(3-clorofenil)-tiofeno-3-carboxílico (2 mmol, Ejemplo 4 y 5, Parte B) y anhídrido ftálico (2,2 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter de petróleo. El producto en bruto se recogió por filtración, se suspendió en cloruro de acetilo (5 ml) y se calentó a reflujo durante una hora. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso al 5% (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La recrystalización en éter de petróleo proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 80%.

50

P.f.: 169 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,76 (t, 3H, J = 7,15 Hz), 3,92 (c, 2H, J = 7,15 Hz), 7,31 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,00 (m, 4H).

Parte D: Ácido 4-(3-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tiofeno-3-carboxílico.

5 A una solución de NaOH (1,4 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol:H₂O (6 ml) se le añadió éster etílico del ácido 4-(3-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tiofeno-3-carboxílico (0,7 mmol, Ejemplo 4 y 5, Parte C). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos, después se diluyó con agua (12 ml), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl concentrado. El producto que precipitó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 90%. P.f.: 203-204 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,04 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,68 (m, 3H), 7,91 (m, 1H), 13,24 (s a, 1H).

10 Parte E: 2-(5-Cloro-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona y 2-(7-Cloro-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona.

15 Una suspensión de ácido 4-(3-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tiofeno-3-carboxílico (1,15 mmol, Ejemplo 4 y 5, Parte D) en cloruro de tionilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos, proporcionando una solución homogénea. La mezcla se concentró, proporcionando el cloruro de ácido en bruto y después se co-evaporó con cuatro alícuotas sucesivas de benceno para retirar las últimas trazas de cloruro de tionilo, proporcionando el cloruro de ácido en forma de un sólido de color amarillo-pardo.

20 El cloruro de ácido en bruto, disuelto en cloruro de metileno anhidro (3 ml), se añadió a una suspensión de cloruro de aluminio anhidro (4,60 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml). La mezcla de color rojo-pardo resultante se calentó a reflujo durante tres horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de HCl 1 M (20 ml) y hielo. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de cloruro de metileno (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, proporcionando una mezcla de los dos productos isoméricos en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 35%.

25 Ejemplo 4: Parte F: 1-Amino-7-cloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona [Fórmula 1: R¹ = C1; R² = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H; R⁹+R¹⁰ = O]; y

Ejemplo 5: Parte F: 1-Amino-5-cloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona [Fórmula I: R³ = C1; R¹ = R² = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H; R⁹+R¹⁰ = O].

30 A una mezcla de 2-(5-cloro-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)- isoindol-1,3-diona y 2-(7-cloro-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona (0,45 mmol, Ejemplo 4 y 5, Parte E) en etanol absoluto (5 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,5 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución se enfrió a 5 °C durante una hora, tiempo durante el cual precipitó la ftaloil hidrazida. El precipitado se retiró por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 4:1 de éter de petróleo:acetato de etilo. Las fracciones que contenían los productos individuales se combinaron, se evaporaron y cada producto se aisló después de la recristalización en éter de petróleo.

1-Amino-7-cloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona

Rendimiento: 12%. Sólido de color amarillo.

40 P.f.: 183-185 °C; RMN ¹H (CDCl₃): δ 5,54 (s a, 2H), 6,30 (s, 1H), 7,20 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,30 (m, 2H); IR (KBr): 3254, 3175, 1659, 1538 cm⁻¹.

1-amino-5-cloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona

Rendimiento: 58%. Sólido de color amarillo.

P.f.: 201-202 °C, RMN ¹H (CDCl₃): δ 5,56 (s a, 2H), 6,32 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 8,00 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 8,00 Hz); IR (KBr): 3259, 3180, 1663, 1536 cm⁻¹.

45 Ejemplos 6 y 7:

Parte A: Éster etílico del ácido 2-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-but-2-enoico.

50 Una mezcla de 3',4'-dicloroacetofenona (50 mmol), cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) acetato amónico (400 mg) y benceno (50 ml) se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark. Después de aproximadamente 10 horas, se añadieron más cantidad de cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) y acetato amónico (400 mg). Después de 10 horas más, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30

ml), se lavó con agua (240 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (Na_2SO_4). Después de la filtración, el extracto se concentró al vacío y el producto deseado, en forma de una mezcla 1:1 de isómeros E y Z, se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo. El aceite purificado solidificó después de un periodo de reposo a temperatura ambiente. Rendimiento: 60%. RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,20 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,38 (t, 3H, J = 7, Hz), 2,52 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,13 (c, 2H, J = 7,1 Hz), 4,33 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 7,31 (m, 6H).

Parte B: Éster etílico del ácido 2-amino-4-(3,4-diclorofenil)-tiofeno-3-carboxílico.

La mezcla de isómeros E y Z de éster etílico del ácido 2-ciano-3-(3-metilfenil)-but-2-enoico (39,5 mmol, Ejemplo 6 y 7, Parte A), morfolina (39,5 mmol) y azufre (39,5 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 - 3,0 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Después de lavar con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo, proporcionando el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo.

Rendimiento: 71%.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,02 (t, 3H, J = 7,15 Hz), 4,06 (c, 2H, J = 7,15 Hz), 6,07 (s, 1H), 6,15 (s a, 2H), 7,14 (dd, 1H, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,41 (s, 1H).

Parte C: Éster etílico del ácido 4-(3,4-diclorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tiofeno-3-carboxílico.

Una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-4-(3,4-diclorofenil)-tiofeno-3-carboxílico (2 mmol, Ejemplo 6 y 7, Parte B) y anhídrido ftálico (2,2 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter de petróleo. El producto en bruto se recogió por filtración, se suspendió en cloruro de acetilo (5 ml) y se calentó a reflujo durante una hora. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó secuencialmente con NaHCO_3 acuoso al 5% (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La recristalización en éter de petróleo proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 74%.

P.f.: 155-156 °C; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,75 (t, 3H, J = 7,15 Hz), 3,90 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, 2 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,10 (m, 4H).

Parte D: Ácido 4-(3,4-diclorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tiofeno-3-carboxílico.

A una solución de NaOH (1,4 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol: H_2O (6 ml) se le añadió éster etílico del ácido 4-(3,4-diclorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tiofeno-3-carboxílico (0,7 mmol, Ejemplo 6 y 7, Parte C). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos, después se diluyó con agua (12 ml), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl concentrado. El producto que precipitó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 92%.

P.f.: 198-199 °C; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,15 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,96 (m, 1H), 13,25 (s a, 1H).

Parte E: 2-(5,6-Dicloro-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona y 2-(6,7-Dicloro-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona.

Una suspensión de ácido 4-(3,4-diclorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tiofeno-3-carboxílico (1,15 mmol, Ejemplo 6 y 7, Parte D) en cloruro de tionilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos, proporcionando una solución homogénea. La mezcla se concentró, proporcionando el cloruro de ácido en bruto y después se co-evaporó con cuatro alícuotas sucesivas de benceno para retirar las últimas trazas de cloruro de tionilo, proporcionando el cloruro de ácido en forma de un sólido de color amarillo-pardo.

El cloruro de ácido en bruto, disuelto en cloruro de metileno anhidro (3 ml), se añadió a una suspensión de cloruro de aluminio anhidro (4,60 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml). La mezcla de color rojo-pardo resultante se calentó a reflujo durante tres horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de HCl 1 M (20 ml) y hielo. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de cloruro de metileno (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, proporcionando una mezcla de los dos productos isoméricos en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 25%.

Ejemplo 6: Parte F: 1-Amino-6,7-dicloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona [Fórmula I: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Cl}$; $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}$; $\text{R}^9 + \text{R}^{10} = \text{O}$]; y Ejemplo 7: Parte F: 1-Amino-5,6-dicloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona [Fórmula I: $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Cl}$; $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}$; $\text{R}^9 + \text{R}^{10} = \text{O}$].

5 A una mezcla de 2-(5,6-dicloro-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona y 2-(6,7-dicloro-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona (0,45 mmol, Ejemplo 6 y 7, Parte E) en etanol absoluto (5 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,5 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución se enfrió a 5 °C durante una hora, tiempo durante el cual precipitó la ftaloil hidrazida. El precipitado se retiró por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno. Las fracciones que contenían los productos individuales se combinaron, se evaporaron y cada producto se aisló después de la recristalización en éter de petróleo.

1-Amino-6,7-dicloro-8H-indenof[1,2-c]tiofen-8-ona

10 Rendimiento: 17%. Sólido de color amarillo.

P.f.: 254-255 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 6,75 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,92 (s a, 2H); IR (KBr): 3417, 3232, 1664, 1534 cm⁻¹.

1-Amino-5,6-dicloro-8H-indenof[1,2-c]tiofen-8-ona

Rendimiento: 43%. Sólido de color amarillo.

15 P.f.: 272 °C; RMN ¹H (DMSO-d₆): 6,75 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,98 (s a, 2H); IR (KBr): 3463, 3332, 1688, 1558 cm⁻¹.

Ejemplo 8:

Parte A: Éster etílico del ácido 3-(2-clorofenil)-2-ciano-but-2-enoico.

20 Una mezcla de 2'-cloroacetofenona (50 mmol), cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) acetato amónico (400 mg) y benceno (50 ml) se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark. Después de aproximadamente horas, se añadieron más cantidad de cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) y acetato amónico (400 mg). Después de 10 horas más, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (240 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (Na₂SO₄). Después de la filtración, el extracto se concentró al vacío y el producto deseado, en forma de una mezcla de isómeros E y Z, se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo.

Parte B: 2-Amino-4-(2-clorofenil)-tiofeno-3-carboxílico éster etílico del ácido

30 La mezcla de isómeros E y Z de éster etílico del ácido 2-ciano-3-(2-clorofenil)-but-2-enoico (39,5 mmol, Ejemplo 8, Parte A), morfolina (39,5 mmol) y azufre (39,5 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 - 3,0 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Después de lavar con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo, proporcionando el producto deseado.

Parte C: Éster etílico del ácido 4-(2-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tiofeno-3-carboxílico.

35 Una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-4-(2-clorofenil)-tiofeno-3-carboxílico (2 mmol, Ejemplo 8, Parte B) y anhídrido ftálico (2,2 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter de petróleo. El producto en bruto se recogió por filtración, se suspendió en cloruro de acetilo (5 ml) y se calentó a reflujo durante una hora. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso al 5% (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La recristalización en éter de petróleo proporcionó el producto deseado.

Parte D: Ácido 4-(2-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tiofeno-3-carboxílico.

45 A una solución de NaOH (1,4 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol:H₂O (6 ml) se le añadió éster etílico del ácido 4-(2-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tiofeno-3-carboxílico (0,7 mmol, Ejemplo 8, Parte C). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos, después se diluyó con agua (12 ml), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl concentrado. El producto que precipitó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado.

Parte E: 2-(4-Cloro-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona.

50 Una suspensión de ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(2-clorofenil)-tiofeno-3-carboxílico (1,15 mmol, Ejemplo 8, Parte D) en cloruro de tionilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos, proporcionando una solución homogénea. La mezcla se concentró, proporcionando el cloruro de ácido en bruto y después se co-evaporó con

cuatro alícuotas sucesivas de benceno para retirar las últimas trazas de cloruro de tionilo, proporcionando el cloruro de ácido.

5 El cloruro de ácido en bruto, disuelto en cloruro de metileno anhidro (3 ml), se añadió a una suspensión de cloruro de aluminio anhidro (4,60 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante tres horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de HCl 1 M (20 ml) y hielo. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de cloruro de metileno (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, proporcionando el producto deseado.

10 Parte F: 1-Amino-4-cloro-8H-indeno[1,2-c]tíofen-8-ona [Fórmula I: $\text{R}^4 = \text{Cl}$; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}$; $\text{R}^9 + \text{R}^{10} = \text{O}$].

15 A una suspensión de 2-(4-cloro-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona (0,45 mmol, Ejemplo 8, Parte E) en etanol absoluto (5 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución se enfrió a 5 °C durante una hora, tiempo durante el cual precipitó la ftaloil hidrazida. El precipitado se retiró por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 4:1 de éter de petróleo:acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se evaporaron y el producto se reestilizó.

Ejemplo 9:

Parte A: Éster etílico del ácido 3-(4-clorofenil)-2-ciano-but-2-enoico.

20 Una mezcla de 4'-cloroacetofenona (50 mmol), cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) acetato amónico (400 mg) y benceno (50 ml) se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark. Después de aproximadamente 10 horas, se añadieron más cantidad de cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) y acetato amónico (400 mg). Después de 10 horas más, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (240 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (Na_2SO_4). Después de la filtración, el extracto se
25 concentró al vacío y el producto deseado, en forma de una mezcla de isómeros E y Z, se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo.

Parte B: Éster etílico del ácido 2-amino-4-(4-clorofenil)-tíofeno-3-carboxílico.

30 La mezcla de isómeros E y Z de éster etílico del ácido 2-ciano-3-(4-clorofenil)-but-2-enoico (39,5 mmol, Ejemplo 9, Parte A), morfolina (39,5 mmol) y azufre (39,5 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 - 3,0 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Después de lavar con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice, proporcionando el producto deseado.

Parte C: Éster etílico del ácido 4-(4-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tíofeno-3-carboxílico.

35 Una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-4-(4-clorofenil)tíofeno-3-carboxílico (2 mmol, Ejemplo 9, Parte B) y anhídrido ftálico (2,2 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter de petróleo. El producto en bruto se recogió por filtración, se suspendió en cloruro de acetilo (5 ml) y se calentó a reflujo durante una hora. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó
40 secuencialmente con NaHCO_3 acuoso al 5% (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La reestilización proporcionó el producto deseado.

Parte D: Ácido 4-(4-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tíofeno-3-carboxílico.

45 A una solución de NaOH (1,4 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol:H₂O (6 ml) se le añadió éster etílico del ácido 4-(4-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tíofeno-3-carboxílico (0,7 mmol, Ejemplo 9, Parte C). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos, después se diluyó con agua (12 ml), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl concentrado. El producto que precipitó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado.

Parte E: 2-(6-Cloro-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona.

50 Una suspensión de ácido 4-(4-clorofenil)-2-(1,3 -dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tíofeno-3-carboxílico (1,15 mmol, Ejemplo 9, Parte D) en cloruro de tionilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos, proporcionando una solución homogénea. La mezcla se concentró, proporcionando el cloruro de ácido en bruto y después se co-evaporó con cuatro alícuotas sucesivas de benceno para retirar las últimas trazas de cloruro de tionilo, proporcionando el cloruro de ácido.

El cloruro de ácido en bruto, disuelto en cloruro de metileno anhidro (3 ml), se añadió a una suspensión de cloruro de aluminio anhidro (4,60 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante tres horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de HCl 1 M (20 ml) y hielo. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de cloruro de metileno (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, proporcionando el producto deseado.

Parte F: 1-Amino-6-cloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona [Fórmula I: R² = Cl; R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H; R⁹+R¹⁰ = O].

A una suspensión de 2-(6-cloro-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona (0,45 mmol, Ejemplo 9, Parte E) en etanol absoluto (5 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución se enfrió a 5 °C durante una hora, tiempo durante el cual precipitó la ftaloil hidrazida. El precipitado se retiró por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 4:1 de éter de petróleo:acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se evaporaron y el producto se reestabilizó.

Ejemplo 10:

Parte A: Éster etílico del ácido 3-(2-metilfenil)-2-ciano-but-2-enoico.

Una mezcla de 2'-metilacetofenona (50 mmol), cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) acetato amónico (400 mg) y benceno (50 ml) se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark. Después de aproximadamente horas, se añadieron más cantidad de cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) y acetato amónico (400 mg). Después de 10 horas más, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (240 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (Na₂SO₄). Después de la filtración, el extracto se concentró al vacío y el producto deseado, en forma de una mezcla de isómeros E y Z, se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo.

Parte B: Éster etílico del ácido 2-amino-4-(2-metilfenil)-tiofeno-3-carboxílico.

La mezcla de isómeros E y Z de éster etílico del ácido 2-ciano-3-(2-metilfenil)-but-2-enoico (39,5 mmol, Ejemplo 10, Parte A), morfolina (39,5 mmol) y azufre (39,5 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 - 3,0 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Después de lavar con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice, proporcionando el producto deseado.

Parte C: Éster etílico del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(2-metilfenil)-tiofeno-3-carboxílico.

Una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-4-(2-metilfenil)-tiofeno-3-carboxílico (2 mmol, Ejemplo 10, Parte C) y anhídrido ftálico (2,2 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter de petróleo. El producto en bruto se recogió por filtración, se suspendió en cloruro de acetilo (5 ml) y se calentó a reflujo durante una hora. Después de retirar el disolvente al vacío el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso al 5% (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La recristalización proporcionó el producto deseado.

Parte D: Ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(2-metilfenil)-tiofeno-3-carboxílico.

A una solución de NaOH (1,4 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol:H₂O (6 ml) se le añadió éster etílico del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(2-metilfenil)-tiofeno-3-carboxílico (0,7 mmol, Ejemplo 10, Parte D). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos, después se diluyó con agua (12 ml), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl concentrado. El producto que precipitó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado.

Parte E: 2-(4-Metil-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona.

Una suspensión de ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(2-metilfenil)-tiofeno-3-carboxílico (1,15 mmol, Ejemplo 10, Parte D) en cloruro de tionilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos, proporcionando una solución homogénea. La mezcla se concentró, proporcionando el cloruro de ácido en bruto y después se co-evaporó con cuatro alícuotas sucesivas de benceno para retirar las últimas trazas de cloruro de tionilo, proporcionando el cloruro de ácido.

El cloruro de ácido en bruto, disuelto en cloruro de metileno anhidro (3 ml), se añadió a una suspensión de cloruro de aluminio anhidro (4,60 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante

tres horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de HCl 1 M (20 ml) y hielo. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de cloruro de metileno (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, proporcionando el producto deseado.

Parte F: 1-Amino-4-metil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona [Fórmula I: R⁴ = CH₃; R¹ = R² = R³ = R⁵ = R⁶ = H; R⁹+R¹⁰ = O].

A una suspensión de 2-(6-cloro-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona (0,45 mmol, Ejemplo 10, Parte E) en etanol absoluto (5 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución se enfrió a 5 °C durante una hora, tiempo durante el cual precipitó la faloil hidrazida. El precipitado se retiró por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 4:1 de éter de petróleo:acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se evaporaron y el producto se reorganizó.

Ejemplo 11:

Parte A: Éster etílico del ácido 3-(4-metilfenil)-2-ciano-but-2-enoico.

Una mezcla de 4'-metilacetofenona (50 mmol), cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) acetato amónico (400 mg) y benceno (50 ml) se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark. Después de aproximadamente 10 horas, se añadieron más cantidad de cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) y acetato amónico (400 mg). Después de 10 horas más, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (240 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (Na₂SO₄). Después de la filtración, el extracto se concentró al vacío y el producto deseado, en forma de una mezcla de isómeros E y Z, se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo.

Parte B: Éster etílico del ácido 2-amino-4-(4-metilfenil)-tiofeno-3-carboxílico.

La mezcla de isómeros E y Z de éster etílico del ácido 2-ciano-3-(4-metilfenil)-but-2-enoico (39,5 mmol, Ejemplo 11, Parte A), morfolina (39,5 mmol) y azufre (39,5 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 - 3,0 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Después de lavar con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice, proporcionando el producto deseado.

Parte C: Éster etílico del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(4-metilfenil)-tiofeno-3-carboxílico.

Una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-4-(4-metilfenil)-tiofeno-3-carboxílico (2 mmol, Ejemplo 11, Parte B) y anhídrido ftálico (2,2 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter de petróleo. El producto en bruto se recogió por filtración, se suspendió en cloruro de acetilo (5 ml) y se calentó a reflujo durante una hora. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso al 5% (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La recristalización proporcionó el producto deseado.

Parte D: Ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(4-metilfenil)-tiofeno-3-carboxílico.

A una solución de NaOH (1,4 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol:H₂O (6 ml) se le añadió éster etílico del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(4-metilfenil)-tiofeno-3-carboxílico (0,7 mmol, Ejemplo 11, Parte C). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos, después se diluyó con agua (12 ml), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl concentrado. El producto que precipitó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado.

Parte E: 2-(6-Metil-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona.

Una suspensión de ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(4-metilfenil)-tiofeno-3-carboxílico (1, 15 mmol, Ejemplo 11, Parte D) en cloruro de tionilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos, proporcionando una solución homogénea. La mezcla se concentró, proporcionando el cloruro de ácido en bruto y después se co-evaporó con cuatro alícuotas sucesivas de benceno para retirar las últimas trazas de cloruro de tionilo, proporcionando el cloruro de ácido.

El cloruro de ácido en bruto, disuelto en cloruro de metileno anhidro (3 ml), se añadió a una suspensión de cloruro de aluminio anhidro (4,60 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante tres horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de HCl 1 M (20 ml) y hielo. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de cloruro de metileno (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El

residuo se aplicó a una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, proporcionando el producto deseado.

Parte F: 1-Amino-6-metil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona [Fórmula I: $R^2 = CH_3$; $R^1=R^3=R^4=R^5=R^6=H$; $R^9+R^{10}=O$].

5 A una suspensión de 2-(6-metil-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona (0,45 mmol, Ejemplo 11, Parte E) en etanol absoluto (5 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución se enfrió a 5 °C durante una hora, tiempo durante el cual precipitó la ftaloil hidrazida. El precipitado se retiró por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 4:1 de éter de petróleo:acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se
10 recogieron, se evaporaron y el producto se re cristalizó.

Ejemplo 12:

Parte A: Éster etílico del ácido 3-(4-etilfenil)-2-ciano-but-2-enoico.

Una mezcla de 4'-etilacetofenona (50 mmol), cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml), acetato amónico (400 mg) y benceno (50 ml) se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark. Después de aproximadamente
15 10 horas, se añadieron más cantidad de cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) y acetato amónico (400 mg). Después de 10 horas más, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (240 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (Na_2SO_4). Después de la filtración, el extracto se concentró al vacío y el producto deseado, en forma de una mezcla de isómeros E y Z, se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo.

20 Parte B: Éster etílico del ácido 2-amino-4-(4-etilfenil)tiofeno-3-carboxílico.

La mezcla de isómeros E y Z de éster etílico del ácido 2-ciano-3-(4-etilfenil)-but-2-enoico (39,5 mmol, Ejemplo 12, Parte A), morfolina (39,5 mmol) y azufre (39,5 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 - 3,0 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Después de lavar con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), las fases orgánicas se secaron
25 (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice, proporcionando el producto deseado.

Parte C: Éster etílico del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(4-etilfenil)-tiofeno-3-carboxílico.

Una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-4-(4-etilfenil)-tiofeno-3-carboxílico (2 mmol, Ejemplo 12, Parte B) y anhídrido ftálico (2,2 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter de petróleo. El producto en bruto se recogió por filtración, se suspendió en cloruro de acetilo (5 ml) y se calentó a reflujo durante una hora. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso al 5% (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La recrystalización proporcionó el producto deseado.

35 Parte D: Ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(4-etilfenil)-tiofeno-3-carboxílico.

A una solución de NaOH (1,4 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol:H₂O (6 ml) se le añadió éster etílico del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(4-etilfenil)-tiofeno-3-carboxílico (0,7 mmol, Ejemplo 12, Parte C). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos, después se diluyó con agua (12 ml), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl concentrado. El producto que precipitó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando
40 el compuesto deseado.

Parte E: 2-(6-Etil-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona.

Una suspensión de ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(4-etilfenil)-tiofeno-3-carboxílico (1,15 mmol, Ejemplo 12, Parte D) en cloruro de tionilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos, proporcionando una solución homogénea. La mezcla se concentró, proporcionando el cloruro de ácido en bruto y después se co-evaporó
45 con cuatro alícuotas sucesivas de benceno para retirar las últimas trazas de cloruro de tionilo, proporcionando el cloruro de ácido.

El cloruro de ácido en bruto, disuelto en cloruro de metileno anhidro (3 ml), se añadió a una suspensión de cloruro de aluminio anhidro (4,60 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante tres horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de HCl 1 M (20 ml) y hielo. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de cloruro de metileno (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, proporcionando el producto deseado.

Parte F: 1-Amino-6-etil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona [Fórmula I: $R^2 = CH_2CH_3$; $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$; $R^9 + R^{10} = 0$].

5 A una suspensión de 2-(6-etil-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona (0,45 mmol, Ejemplo 12, Parte E) en etanol absoluto (5 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución se enfrió a 5 °C durante una hora, tiempo durante el cual precipitó la ftaloil hidrazida. El precipitado se retiró por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 4:1 de éter de petróleo:acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se evaporaron y el producto se re cristalizó.

10 **Ejemplo 13:**

Parte A: Éster etílico del ácido 2-ciano-3-(2-metoxifenil)-but-2-enoico.

15 Una mezcla de 2'-metoxiacetofenona (50 mmol), cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) acetato amónico (400 mg) y benceno (50 ml) se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark. Después de aproximadamente 10 horas, se añadieron más cantidad de cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) y acetato amónico (400 mg). Después de 10 horas más, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (240 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (Na_2SO_4). Después de la filtración, el extracto se concentró al vacío y el producto deseado, en forma de una mezcla de isómeros E y Z, se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo.

Parte B: Éster etílico del ácido 2-amino-4-(2-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico.

20 La mezcla de isómeros E y Z de éster etílico del ácido 2-ciano-3-(2-metoxifenil)-but-2-enoico (39,5 mmol, Ejemplo 13, Parte A), morfolina (39,5 mmol) y azufre (39,5 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 -3,0 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Después de lavar con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice, proporcionando el producto deseado.

Parte C: Éster etílico del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(2-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico.

30 Una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-4-(2-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico (2 mmol, Ejemplo 13, Parte B) y anhídrido ftálico (2,2 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter de petróleo. El producto en bruto se recogió por filtración, se suspendió en cloruro de acetilo (5 ml) y se calentó a reflujo durante una hora. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso al 5% (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La recrystalización proporcionó el producto deseado.

Parte D: Ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(2-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico.

35 A una solución de NaOH (1,4 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol:H₂O (6 ml) se le añadió éster etílico del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(2-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico (0,7 mmol, Ejemplo 13, Parte C). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos, después se diluyó con agua (12 ml), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl concentrado. El producto que precipitó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado.

40 Parte E: 2-[4-Metoxi-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona.

45 Una suspensión de ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(2-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico (1,15 mmol, Ejemplo 13, Parte D) en cloruro de tionilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos, proporcionando una solución homogénea. La mezcla se concentró, proporcionando el cloruro de ácido en bruto y después se co-evaporó con cuatro alícuotas sucesivas de benceno para retirar las últimas trazas de cloruro de tionilo, proporcionando el cloruro de ácido.

50 El cloruro de ácido en bruto, disuelto en cloruro de metileno anhidro (3 ml), se añadió a una suspensión de cloruro de aluminio anhidro (4,60 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante tres horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de HCl 1 M (20 ml) y hielo. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de cloruro de metileno (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, proporcionando el producto deseado.

Parte F: 1-Amino-4-metoxi-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona [Fórmula I: $R^4 = \text{OCH}_3$; $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = R^6 = \text{H}$; $R^9 + R^{10} = \text{O}$].

5 A una suspensión de 2-(4-metoxi-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona (0,45 mmol, Ejemplo 13, Parte E) en etanol absoluto (5 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución se enfrió a 5 °C durante una hora, tiempo durante el cual precipitó la ftaloil hidrazida. El precipitado se retiró por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 4:1 de éter de petróleo y acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se evaporaron y el producto se recristalizó.

10 Ejemplos 14 y 15:

Parte A: Éster etílico del ácido 2-ciano-3-[3-metoxifenil]-but-2-enoico.

15 Una mezcla de 3'-metoxiacetofenona (50 mmol), cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) acetato amónico (400 mg) y benceno (50 ml) se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark. Después de aproximadamente 10 horas, se añadieron más cantidad de cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) y acetato amónico (400 mg). Después de 10 horas más, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (240 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (Na_2SO_4). Después de la filtración, el extracto se concentró al vacío y el producto deseado, en forma de una mezcla de isómeros E y Z, se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%/éter de petróleo.

Parte B: Éster etílico del ácido 2-amino-4-(3-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico.

20 La mezcla de isómeros E y Z de éster etílico del ácido 2-ciano-3-(3-metoxifenil)-but-2-enoico (39,5 mmol, Ejemplo 14 y 15, Parte A), morfolina (39,5 mmol) y azufre (39,5 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 - 3,0 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Después de lavar con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice, proporcionando el producto deseado.

Parte C: Éster etílico del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(3-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico.

30 Una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-4-(3-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico (2 mmol, Ejemplo 14 y 15, Parte B) y anhídrido ftálico (2,2 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter de petróleo. El producto en bruto se recogió por filtración, se suspendió en cloruro de acetilo (5 ml) y se calentó a reflujo durante una hora. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó secuencialmente con NaHCO_3 acuoso al 5% (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La recristalización proporcionó el producto deseado.

Parte D: Ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(3-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico.

35 A una solución de NaOH (1,4 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol:H₂O (6 ml) se le añadió éster etílico del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(3-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico (0,7 mmol, Ejemplo 14 y 15, Parte C). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos, después se diluyó con agua (12 ml), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl concentrado. El producto que precipitó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado.

40 Parte E: 2-[5-Metoxi-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il]-isoindol-1,3-diona y 2-[7-Metoxi-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il]-isoindol-1,3-diona.

45 Una suspensión de ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(3-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico (1,15 mmol, Ejemplo 14 y 15, Parte D) en cloruro de tionilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos, proporcionando una solución homogénea. La mezcla se concentró, proporcionando el cloruro de ácido en bruto y después se co-evaporó con cuatro alícuotas sucesivas de benceno para retirar las últimas trazas de cloruro de tionilo, proporcionando el cloruro de ácido.

50 El cloruro de ácido en bruto, disuelto en cloruro de metileno anhidro (3 ml), se añadió a una suspensión de cloruro de aluminio anhidro (4,60 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante tres horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de HCl 1 M (20 ml) y hielo. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de cloruro de metileno (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, proporcionando el producto deseado.

Ejemplo 14: Parte F: 1-Amino-5-metoxi-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona [Fórmula I: $R^3 = OCH_3$; $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = R^6 = H$; $R^9 + R^{10} = O$]; y Ejemplo 15: Parte F: 1-Amino-7-metoxi-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona. [Fórmula I: $R^1 = OCH_3$; $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$; $R^9 + R^{10} = O$].

5 A una mezcla de 2-[5-metoxi-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il]-isoindol-1,3-diona y 2-[7-metoxi-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il]-isoindol-1,3-diona (0,45 mmol, Ejemplo 14 y 15, Parte E) suspendida en etanol absoluto (5 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución se enfrió a 5 °C durante una hora, tiempo durante el cual precipitó la ftaloil hidrazida. El precipitado se retiró por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones
10 que contenían los productos individuales se combinaron, se evaporaron y cada producto se recrystalizó.

Ejemplo 16:

Parte A: Éster etílico del ácido 2-ciano-3-(4-metoxifenil)-but-2-enoico.

15 Una mezcla de 4'-metoxiacetofenona (50 mmol), cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) acetato amónico (400 mg) y benceno (50 ml) se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark. Después de aproximadamente 10 horas, se añadieron más cantidad de cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) y acetato amónico (400 mg). Después de 10 horas más, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (240 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (Na_2SO_4). Después de la filtración, el extracto se concentró al vacío y el producto deseado, en forma de una mezcla de isómeros E y Z, se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%/éter de petróleo.

20 Parte B: Éster etílico del ácido 2-amino-4-(4-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico.

La mezcla de isómeros E y Z de éster etílico del ácido 2-ciano-3-(4-metoxifenil)-but-2-enoico (39,5 mmol, Ejemplo 16, Parte A), morfolina (39,5 mmol) y azufre (39,5 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 -3,0 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Después de lavar con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), las fases orgánicas se secaron
25 (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice, proporcionando el producto deseado.

Parte C: Éster etílico del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(4-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico.

30 Una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-4-(4-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico (2 mmol, Ejemplo 16, Parte B) y anhídrido ftálico (2,2 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter de petróleo. El producto en bruto se recogió por filtración, se suspendió en cloruro de acetilo (5 ml) y se calentó a reflujo durante una hora. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso al 5% (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La recrystalización proporcionó el producto deseado.

35 Parte D: Ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(4-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico.

A una solución de NaOH (1,4 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol:H₂O (6 ml) se le añadió éster etílico del ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(4-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico (0,7 mmol, Ejemplo 16, Parte C). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos, después se diluyó con agua (12 ml), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl concentrado. El producto que precipitó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó,
40 proporcionando el compuesto deseado.

Parte E: 2-[6-Metoxi-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il]-isoindol-1,3-diona.

Una suspensión de ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-4-(4-metoxifenil)-tiofeno-3-carboxílico (1,15 mmol, Ejemplo 16, Parte D) en cloruro de tionilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos, proporcionando una solución homogénea. La mezcla se concentró, proporcionando el cloruro de ácido en bruto y después se co-evaporó
45 con cuatro alícuotas sucesivas de benceno para retirar las últimas trazas de cloruro de tionilo, proporcionando el cloruro de ácido.

El cloruro de ácido en bruto, disuelto en cloruro de metileno anhidro (3 ml), se añadió a una suspensión de cloruro de aluminio anhidro (4,60 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante tres horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de HCl 1 M (20 ml) y hielo. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de cloruro de metileno (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, proporcionando el producto deseado.
50

Parte F: 1-Amino-6-metoxi-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona [Fórmula I: $R^2 = OCH_3$; $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$; $R^9 + R^{10} = O$].

5 A una suspensión de 2-[6-metoxi-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il]-isoindol-1,3-diona (0,45 mmol, Ejemplo 16, Parte E) en etanol absoluto (5 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución se enfrió a 5 °C durante una hora, tiempo durante el cual precipitó la ftaloil hidrazida. El precipitado se retiró por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 4:1 de éter de petróleo:acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se evaporaron y el producto se re cristalizó.

10 **Ejemplo 17:**

Parte A: Éster etílico del ácido 3-[4-bromofenil]-2-ciano-but-2-enoico.

15 Una mezcla de 4'-bromoacetofenona (50 mmol), cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) acetato amónico (400 mg) y benceno (50 ml) se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark. Después de aproximadamente horas, se añadieron más cantidad de cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) y acetato amónico (400 mg). Después de 10 horas más, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (240 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (Na_2SO_4). Después de la filtración, el extracto se concentró al vacío y el producto deseado, en forma de una mezcla de isómeros E y Z, se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%/éter de petróleo.

Parte B: Éster etílico del ácido 2-amino-4-(4-bromofenil)-tiofeno-3-carboxílico.

20 La mezcla de isómeros E y Z de éster etílico del ácido 3-(4-bromofenil)-2-ciano-but-2-enoico (39,5 mmol, Ejemplo 17, Parte A), morfolina (39,5 mmol) y azufre (39,5 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 - 3,0 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Después de lavar con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice, proporcionando el
25 producto deseado.

Parte C: Éster etílico del ácido 4-(4-bromofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tiofeno-3-carboxílico.

30 Una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-4-(4-bromofenil)-tiofeno-3-carboxílico (2 mmol, Ejemplo 17, Parte B) y anhídrido ftálico (2,2 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter de petróleo. El producto en bruto se recogió por filtración, se suspendió en cloruro de acetilo (5 ml) y se calentó a reflujo durante una hora. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso al 5% (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La recristalización proporcionó el producto deseado.

Parte D: Ácido 4-(4-bromofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tiofeno-3-carboxílico.

35 A una solución de NaOH (1,4 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol:H₂O (6 ml) se le añadió éster etílico del ácido 4-(4-bromofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tiofeno-3-carboxílico (0,7 mmol, Ejemplo 17, Parte C). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos, después se diluyó con agua (12 ml), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl concentrado. El producto que precipitó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado.

40 Parte E: 2-(6-Bromo-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona.

45 Una suspensión de ácido 4-(4-bromofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il) tiofeno-3-carboxílico (1,15 mmol, Ejemplo 17, Parte D) en cloruro de tionilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos, proporcionando una solución homogénea. La mezcla se concentró, proporcionando el cloruro de ácido en bruto y después se co-evaporó con cuatro alícuotas sucesivas de benceno para retirar las últimas trazas de cloruro de tionilo, proporcionando el cloruro de ácido.

50 El cloruro de ácido en bruto, disuelto en cloruro de metileno anhidro (3 ml), se añadió a una suspensión de cloruro de aluminio anhidro (4,60 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante tres horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de HCl 1 M (20 ml) y hielo. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de cloruro de metileno (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, proporcionando el producto deseado.

Parte F: 1-Amino-6-bromo-8H-indeno[1,2-c]tíofen-8-ona [Fórmula I: $R^2 = \text{Br}$; $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{H}$; $R^9 + R^{10} = \text{O}$].

5 A una suspensión de 2-(6-bromo-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona (0,45 mmol, Ejemplo 17, Parte E) en etanol absoluto (5 ml) se le añadió hidrazina hidratada (0,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución se enfrió a 5 °C durante una hora, tiempo durante el cual precipitó la ftaloil hidrazida. El precipitado se retiró por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 4:1 de éter de petróleo:acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se evaporaron y el producto se reestabilizó.

10 **Ejemplo 18: 1-Amino-5-cloro-8H-indeno[1,2-c]tíofen-8-ol** [Fórmula I: $R^3 = \text{Cl}$; $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = R^6 = \text{H}$; $R^9 = \text{H}$; $R^{10} = \text{OH}$].

15 A una solución de 1-amino-5-cloro-2-tia-ciclopenta[a]inden-8-ona (1,0 mmol, Ejemplo 5) en metanol (10 ml) se le añadió borohidruro sódico (1,2 mmol) a 5 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se hizo ácida mediante la adición gota a gota de HCl 1 N y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron una vez con salmuera, después se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se evaporaron y el producto se reestabilizó.

Ejemplo 19:

Parte A: Éster etílico del ácido 3-[4-(carboxamido)fenil]-2-ciano-but-2-enoico.

20 Una mezcla de 4'-(carboxamido)acetofenona (50 mmol), cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) acetato amónico (400 mg) y benceno (50 ml) se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark. Después de aproximadamente 10 horas, se añadieron más cantidad de cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) y acetato amónico (400 mg). Después de 10 horas más, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (240 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (Na_2SO_4). Después de la filtración, el extracto se concentró al vacío y el producto deseado, en forma de una mezcla de isómeros E y Z, se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%/éter de petróleo.

Parte B: Éster etílico del ácido 2-amino-4-[4-(carboxamido)fenil]-tíofeno-3-carboxílico.

30 La mezcla de isómeros E y Z de éster etílico del ácido 2-ciano-3-[4-(carboxamido)fenil]-but-2-enoico (39,5 mmol, Ejemplo 16, Parte A), morfolina (39,5 mmol) y azufre (39,5 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 - 3,0 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Después de lavar con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice, proporcionando el producto deseado.

Parte C: Éster etílico del ácido 4-[4-(carboxamido)fenil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tíofeno-3-carboxílico.

35 Una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-4-[4-(carboxamido)fenil]-tíofeno-3-carboxílico (2 mmol, Ejemplo 19, Parte B) y anhídrido ftálico (2,2 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter de petróleo. El producto en bruto se recogió por filtración, se suspendió en cloruro de acetilo (5 ml) y se calentó a reflujo durante una hora. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó secuencialmente con NaHCO_3 acuoso al 5% (10 ml), agua 10 (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La reestabilización proporcionó el producto deseado.

Parte D: Ácido 4-(4-carboxamidofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tíofeno-3-carboxílico.

45 A una solución de NaOH (1,4 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol: H_2O (6 ml) se le añadió éster etílico del ácido 4-[4-(carboxamido)fenil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tíofeno-3-carboxílico (0,7 mmol, Ejemplo 19, Parte C). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos, después se diluyó con agua (12 ml), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl concentrado. El producto que precipitó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado.

Parte E: 2-(6-Carboxamido-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona.

50 Una suspensión de ácido 4-[4-(carboxamido)fenil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tíofeno-3-carboxílico (1,15 mmol, Ejemplo 19, Parte D) en cloruro de tionilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos, proporcionando una solución homogénea. La mezcla se concentró, proporcionando el cloruro de ácido en bruto y después se co-evaporó con cuatro alícuotas sucesivas de benceno para retirar las últimas trazas de cloruro de tionilo, proporcionando el cloruro de ácido.

El cloruro de ácido en bruto, disuelto en cloruro de metileno anhidro (3 ml), se añadió a una suspensión de cloruro de aluminio anhidro (4,60 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante tres horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de HCl 1 M (20 ml) y hielo. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de cloruro de metileno (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, proporcionando el producto deseado.

Parte F: 1-Amino-6-carboxamida-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona.

A una suspensión de 2-(6-carboxamido-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona (0,45 mmol, Ejemplo 16, Parte E) en etanol absoluto (5 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución se enfrió a 5 °C durante una hora, tiempo durante el cual precipitó la ftaloil hidrazida. El precipitado se retiró por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 4:1 de éter de petróleo:acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se evaporaron y el producto se reestabilizó.

Parte G: 1,6-Diamino-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona [Fórmula 1: R2 = NH₂; R1 = R3 = R4 = R6 = H; R9+R10 = O].

A una suspensión de 1-amino-6-carboxamida-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona (1,0 mmol, Ejemplo 19, Parte F) en THF:H₂O (10 ml) a 0 °C, se le añadió NaOH 2 M (2 ml). Después, la mezcla se trató gota a gota con bromo hasta que persistió el color durante 10 minutos. Después, la mezcla se agitó durante una hora más a 0 °C, se calentó a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se evaporaron a sequedad y el producto se reestabilizó.

Ejemplo 20:

Parte A: Éster etílico del ácido 2-ciano-3-(2,3-diclorofenil)-but-2-enoico.

Una mezcla de 2',3'-dicloroacetofenona (50 mmol), cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) acetato de amonio (400 mg) y benceno (50 ml) se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark. Después de aproximadamente 10 horas, se añadieron más cantidad de cianoacetato de etilo (50 mmol), ácido acético (1,14 ml) y acetato amónico (400 mg). Después de 10 horas más, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (240 ml) y salmuera (40 ml) y se secó (Na₂SO₄). Después de la filtración, el extracto se concentró al vacío y el producto deseado, en forma de una mezcla de isómeros E y Z, se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo.

Parte B: Éster etílico del ácido 2-amino-4-(2,3-diclorofenil)-tiofeno-3-carboxílico.

La mezcla de isómeros E y Z de éster etílico del ácido 2-ciano-3-(2,3-diclorofenil)-but-2-enoico (39,5 mmol, Ejemplo 20, Parte A), morfolina (39,5 mmol) y azufre (39,5 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 - 3,0 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). Después de lavar con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice, proporcionando el producto deseado.

Parte C: Éster etílico del ácido 4-(2,3-diclorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tiofeno-3-carboxílico.

Una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-4-(2,3-diclorofenil)-tiofeno-3-carboxílico (2 mmol, Ejemplo 20, Parte B) y anhídrido ftálico (2,2 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el ácido acético se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter de petróleo. El producto en bruto se recogió por filtración, se suspendió en cloruro de acetilo (5 ml) y se calentó a reflujo durante una hora. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso al 5% (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. La reestabilización proporcionó el producto deseado.

Parte D: Ácido 4-(2,3-diclorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tiofeno-3-carboxílico.

A una solución de NaOH (1,4 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol:H₂O (6 ml) se le añadió éster etílico del ácido 4-(2,3-diclorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tiofeno-3-carboxílico (0,7 mmol, Ejemplo 20, Parte C). La mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos, después se diluyó con agua (12 ml), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl concentrado. El producto que precipitó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto deseado.

Parte E: 2-(4,5-Dicloro-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona.

5 Una suspensión de ácido 4-(2,3-diclorofenil)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-tiofeno-3-carboxílico (1,15 mmol, Ejemplo 20, Parte D) en cloruro de tionilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos, proporcionando una solución homogénea. La mezcla se concentró, proporcionando el cloruro de ácido en bruto y después se co-evaporó con cuatro alícuotas sucesivas de benceno para retirar las últimas trazas de cloruro de tionilo, proporcionando el cloruro de ácido.

10 El cloruro de ácido en bruto, disuelto en cloruro de metileno anhidro (3 ml), se añadió a una suspensión de cloruro de aluminio anhidro (4,60 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante tres horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de HCl 1 M (20 ml) y hielo. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de cloruro de metileno (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, proporcionando el producto deseado.

15 Parte F: 1-Amino-4,5-dicloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona [Fórmula (I): $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Cl}$; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}$; $\text{R}^9 + \text{R}^{10} = \text{O}$].

20 A una suspensión de 2-(4,5-dicloro-8-oxo-8H-2-tia-ciclopenta[a]inden-1-il)-isoindol-1,3-diona (0,45 mmol, Ejemplo 20, Parte E) en etanol absoluto (5 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución se enfrió a 5 °C durante una hora, tiempo durante el cual precipitó la ftaloil hidrazida. El precipitado se retiró por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 4:1 de éter de petróleo y acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se evaporaron y el producto se reestabilizó.

Ejemplo 21: Formulaciones farmacéuticas

(A) Sistema transdérmico- para 1000 parches

25

Ingredientes	Cantidad
Compuesto activo	100 g
Fluido de silicona	450 g
Dióxido de silicio coloidal	2 g

30 Se mezclan el fluido de silicona y el compuesto activo y se añade el dióxido de silicio coloidal para incrementar la viscosidad. A continuación, el material se dosifica en un posterior laminado polimérico termosellado compuesto por los siguientes: revestimiento de liberación de poliéster, adhesivo de contacto cutáneo compuesto por silicona o polímeros acrílicos, una membrana control que es una poliolefina, y una membrana de revestimiento impermeable fabricada por un multilaminado de poliéster. La hoja laminada resultante se corta después en parches de 10 cm².

35 (B) Comprimido oral - Para 1000 comprimidos

Ingredientes	Cantidad
Compuesto activo	50 g
Almidón	50 g
Estearato de magnesio	5 g

40 El compuesto activo y el almidón se granulan con agua y se secan, Se añade estearato de magnesio a los gránulos desecados y la mezcla se mezcla completamente. La mezcla se comprime en pastillas comprimidas.

(C) Inyección - para 1000 ampollas de 1 ml

Ingredientes	Cantidad
Compuesto activo	10 g
Agentes tampón	c.s.
Propilenglicol	400 mg
Agua para inyectables	c.s. para 1000 ml

50 El compuesto activo y los agentes tampón se disuelven en el propilenglicol a aproximadamente 50 °C. A continuación se añade el agua para inyectables con agitación y la solución resultante se filtra, se carga en ampollas, se sella y se esteriliza en autoclave.

(D) Inyección continua- para 1000 ml

	Ingredientes	Cantidad
	Compuesto activo	10 g
	Agentes tampón	c.s.
5	Agua para inyectables	c.s. para 1000 ml

Ejemplo 22: Medición de la potenciación por AMPc en células CHO

Células de ovario de hámster chino que expresan receptores A₁ de adenosina humanos recombinantes (células CHO:huA1) a una densidad de aproximadamente 8000 fmol/mg de proteína se prepararon como se ha descrito anteriormente (Kollias-Baker y col., (1997), J. Pharmacol. Exp. Ther. 281: 761-768) y alícuotas de las células con un número bajo de pases se congelaron y almacenaron en nitrógeno líquido. Cuando se analizaron los compuestos, un alícuota de células CHO:huA1 se descongeló rápidamente una vez fuera del nitrógeno líquido, después se cultivó en medio de cultivo F12 de Ham con 10% de suero bovino fetal y 0,5 mg/ml de antibiótico G-418 (Shryock, Ozeck y Belardinelli (1998), Mol. Pharmacol. 53: 886-893). Las células se pasaron tres veces a la semana. Los alícuotas de las células se colocaron en placas de 12 pocillos con medio de cultivo, suero y antibiótico durante 48 horas, tiempo tras el cual las células habían crecido hasta una monocapa confluyente.

La potenciación alostérica se midió como la acción de un compuesto de ensayo a concentraciones diferentes (0,01, 0,1, 1 y 10 μ M) para reducir el contenido de AMPc de las células CHO:huA1. Para iniciar un experimento, el medio de cultivo se retiró de las placas de 12 pocillos y las células se lavaron una vez con solución salina tamponada de Hanks caliente. La solución de lavado se retiró después y se sustituyó con solución de Hanks de reciente preparación que contiene forskolina (1 μ M), rolipram (20 μ M), N6-ciclopentiladenosina (CPA, 0,01 nM), adenosina desaminasa (2 U/ml) y el compuesto de ensayo. La forskolina se usó para estimular la actividad de la adenilil ciclasa, rolipram para inhibir la AMPc fosfodiesterasa, la adenosina desaminasa para degradar la adenosina endógena y CPA para producir un pequeño incremento del número de receptores de adenosina activados. Tras 6 minutos de incubación a 36 °C en presencia del compuesto de ensayo, se retiró la solución de incubación y se añadió ácido clorhídrico (concentración final 50 mM) para detener la acción del fármaco. El contenido de AMPc en extractos acidificados de células se determinó mediante radioinmunoensayo, tal como se ha descrito anteriormente (Kollias-Baker y col., (1997), J. Pharmacol. Exp. Ther. 281 761-768). Dada que la magnitud de los efectos de los potenciadores alostéricos en células CHO:huA1 cambió sutilmente con el número de pases y difirió ligeramente entre diferentes alícuotas de células, en cada experimento se evaluó las acciones de los compuestos de ensayo y la acción de un compuesto de referencia (PD 81,723). El efecto de cada compuesto de ensayo sobre el contenido de AMPc se presenta en la tabla adjunta en forma de porcentaje del valor del contenido de AMPc en ausencia de fármaco (control, 100%). Cada valor es la media \pm error estándar de 6 determinaciones en cada uno del número de experimentos indicados en la columna "n" de la tabla.

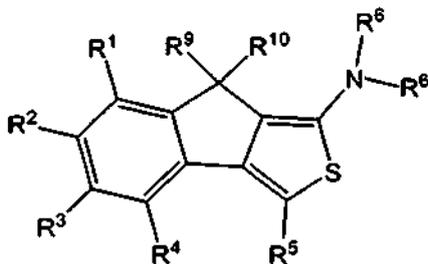
Tabla 1: Porcentaje de cambio del contenido de AMPc de células CHO en presencia de compuestos de ensayo

		Cambio en el contenido de AMPc con respecto al control (Media \pm SEM)			
		Concentración del compuesto de ensayo			
Ejemplo	N	0,01 μ M	0,1 μ M	1 μ M	10 μ M
17	3	-5 \pm 4	-15 \pm 2	4 \pm 5	-16 \pm 3
18	3	4 \pm 2	-1 \pm 8	0 \pm 7	-17 \pm 2
19	3	5 \pm 3	5 \pm 3	-1 \pm 1	-23 \pm 6
20	3	0 \pm 5	-9 \pm 8	-46 \pm 2	-75 \pm 3
PD 81.723	3	4 \pm 2	8 \pm 3	-32 \pm 2	-75 \pm 1

La invención se ha descrito con detalle con referencia a realizaciones preferidas de la misma. No obstante, se apreciará que los expertos en la técnica, tras considerar la revelación, pueden realizar modificaciones y mejoras en la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente Fórmula I:



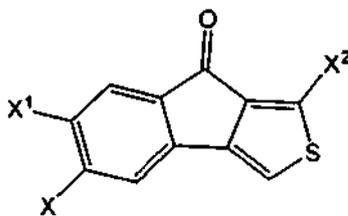
I

en la que:

- 5 R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, amino, nitro, tior, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilamino opcionalmente sustituido, dialquilamino opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, alquilsulfinilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alcanóilo opcionalmente sustituido, arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico o heteroaromático
- 10 opcionalmente sustituido;
R⁵ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heteroalíclico o heteroaromático opcionalmente sustituido;
- 15 cada R⁶ es hidrógeno;
R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno o hidroxilo, o juntos pueden representar un oxígeno del carbonilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente Fórmula V:



V

en la que:

- 20 X y X¹ son independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, nitro o halógeno;
X² es amino;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 3. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:

- 1 -amino-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
1-amino-5-cloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
1-amino-5-metil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
1-amino-4,5-dicloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
30 1-amino-4,5-dimetil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
1-amino-5-etil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
1-amino-5-propil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
1-amino-7-metil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
1-amino-7-cloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;

- 1-amino-6,7-dicloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-5,6-dicloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-4-cloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-6-cloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 5 1-amino-4-metil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-6-metil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-6-etil-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-4-metoxi-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-5-metoxi-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 10 1-amino-7-metoxi-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-6-metoxi-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1,6-diamino-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona;
 1-amino-6-bromo-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ona; o
 1-amino-5-cloro-8H-indeno[1,2-c]tiofen-8-ol;
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento del dolor crónico.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 en la que el dolor crónico es dolor neuropático.
6. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento
 20 para tratar el dolor crónico en un mamífero.
7. El uso de la reivindicación 6 en el que el dolor crónico es dolor neuropático.
8. El uso de la reivindicación 6 ó 7 en el que el mamífero es un ser humano.