

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 791**

51 Int. Cl.:
A61K 31/381 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06727686 .5**
96 Fecha de presentación: **20.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1863475**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.12.2007**

54 Título: **NUEVOS DERIVADOS DE TIOFENO COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO-1.**

30 Prioridad:
23.03.2005 WO PCT/EP2005/003072

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.12.2011

73 Titular/es:
**ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.
GEWERBESTRASSE 16
4123 ALLSCHWIL, CH**

72 Inventor/es:
**BOLLI, Martin;
LEHMANN, David;
MATHYS, Boris;
MUELLER, Claus;
NAYLER, Oliver;
VELKER, Jörg y
WELLER, Thomas**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 370 791 T3

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de tiofeno como agonistas del receptor de esfingosina-1-fosfato-1

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a agonistas del receptor de S1P1/EDG1 de Fórmula (I) y su uso como componentes activos en la preparación de composiciones farmacéuticas. La invención se refiere, además, a aspectos relacionados incluyendo procesos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la Fórmula (I), y su uso como compuestos para mejorar la función vascular y como agentes inmunomoduladores, ya sea solos o combinados con otros compuestos activos u otras terapias.

Antecedentes de la invención

- 10 El sistema inmunitario humano está diseñado para defender al cuerpo contra microorganismos extraños y sustancias que producen infección o enfermedad. Los mecanismos regulatorios complejos aseguran que se oriente la respuesta inmunitaria contra la sustancia u organismo invasor y no contra el huésped. En algunos casos, estos mecanismos de control no están regulados y pueden desarrollarse respuestas autoinmunitarias. Una consecuencia de la respuesta inflamatoria no controlada es el daño severo a los órganos, células, tejidos o articulaciones. Con el tratamiento
15 actual, usualmente la totalidad del sistema inmunológico usualmente está suprimido y la capacidad del cuerpo para reaccionar a las infecciones también se ve severamente comprometida. Los medicamentos típicos de esta clase incluyen azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina o metotrexato. Los corticosteroides que reducen la inflamación y suprimen la respuesta inmunitaria, pueden provocar efectos colaterales cuando se usan en tratamiento prolongado. Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID) pueden reducir el dolor y la inflamación, sin
20 embargo, exhiben considerables efectos colaterales. Los tratamientos alternativos incluyen agentes que activan o bloquean la señalización de citoquinas. Los compuestos oralmente activos con propiedades inmunomoduladoras, sin comprometer las respuestas inmunitarias y con reducidos efectos colaterales, mejorarían en forma significativa los tratamientos actuales de enfermedades inflamatorias no controladas.

- 25 En el campo de transplante de órganos la respuesta inmunitaria del huésped debe suprimirse para evitar el rechazo del órgano. Los receptores del transplante de órganos pueden experimentar cierto rechazo incluso cuando toman fármacos inmunosupresores. El rechazo ocurre con mayor frecuencia en las primeras semanas después del transplante, aunque los episodios de rechazo también ocurren meses o incluso años después del transplante. Comúnmente se usan combinaciones de hasta tres o cuatro medicaciones para dar una máxima protección contra el rechazo mientras que se minimizan los efectos colaterales. Los medicamentos estándar actuales usados para tratar
30 el rechazo de órganos transplantados interfieren con las vías intracelulares individuales en la activación de los linfocitos de tipo T y tipo B. Ejemplos de dichos fármacos son ciclosporina, daclizumab, basiliximab, everolimus, o FK506, que interfieren con la liberación o la señalización de citoquinas; azatioprina o leflunomida, que inhiben la síntesis de nucleóticos; o 15-desoxiespergualina, un inhibidor de la diferenciación de leucocitos.

- 35 Los efectos beneficiosos de los amplios tratamientos inmunosupresores se relacionan con sus efectos; sin embargo, la inmunosupresión generalizada que estos fármacos disminuyen la defensa del sistema inmunitario contra infecciones y malestares. Más aun, los fármacos inmunosupresores estándar con frecuencia se usan a dosis altas y pueden producir o acelerar el daño orgánico.

Descripción de la invención

- 40 La presente invención provee nuevos compuestos de Fórmula (I) que son agonistas para el receptor S1P1/EDG1 acoplado a la proteína G y tienen un efecto inmunosupresor poderoso y duradero que se logra al reducir el número de linfocitos T y B en circulación e infiltrantes, sin afectar su maduración, memoria o expansión. La reducción de linfocitos T / B en circulación como resultado del agonismo de S1P1/EDG1, posiblemente en combinación con la mejora observada de la función de la capa celular endotelial asociada con la activación de S1P1/EDG1, hace que dichos componentes sean útiles para tratar una enfermedad inflamatoria no controlada y mejorar la funcionalidad
45 vascular funcional.

- Los compuestos de la presente invención pueden usarse solos o en combinación con fármacos estándar que inhiben la activación de células T, para proporcionar un tratamiento inmunosupresor nuevo con reducida propensión a infecciones cuando se compara con la terapia inmunosupresora estándar. Más aun, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con dosis reducidas de terapias inmunosupresoras tradicionales, para
50 proveer por un lado actividad inmunosupresora efectiva, mientras que por otro lado se reduce el daño orgánico asociado con altas dosis de fármacos inmunosupresores. La observación de la función de la capa celular endotelial mejorada asociada con la activación de S1P1/EDG1 provee beneficios adicionales de los compuestos para mejorar la función vascular.

- 55 La secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos para el receptor de S1P1/EDG1 humano se conocen en la técnica y se publican en por ej.: Hla, T., and Maciag, T. *J. Biol Chem.* **265** (1990), 9308-9313; WO 91/15583 publicada el 17 de octubre de 1991; WO 99/46277 publicada el 16 de septiembre de 1999. La potencia y la eficacia de los compuestos de Fórmula (I) se evalúan usando un ensayo de GTPγS para determinar los valores de CE₅₀ y a

través de la medición de los linfocitos en circulación en la rata luego de la administración oral, respectivamente (ver Ejemplos).

Los siguientes párrafos proveen definiciones de los diferentes restos químicos que conforman los compuestos de acuerdo con la invención y pretenden aplicarse en forma uniforme en toda la memoria descriptiva y reivindicaciones salvo que una definición indicada en forma expresa proporcione una definición más amplia.

5 El término alquilo C₁₋₅, solo o en combinación con otros grupos, significa grupos de cadena preferiblemente recta o ramificada, saturados con uno a cinco átomos de carbono, con preferencia uno a tres átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos alquilo C₁₋₅ son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo y *n*-pentilo.

10 El término alcoxi C₁₋₅, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un grupo R-O, en el que R es un alquilo C₁₋₅. Ejemplos preferidos de grupos alcoxi C₁₋₅ son metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *ter*-butoxi.

15 El término alquilamino C₁₋₅ o di-(alquilo C₁₋₅)amino, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un grupo R'-NH- o un grupo R'-NR'', donde R' y R'' son, cada uno en forma independiente un grupo alquilo C₁₋₅. Ejemplos preferidos de grupos alquilamino C₁₋₅ o di-(alquilo C₁₋₅)amino son metilamino, etilamino, N,N-dimetilamino, o N-metil-N-etil-amino.

El término halógeno significa fluoro, cloro, bromo o yodo, con preferencia fluoro o cloro.

20 Si el grupo A de Fórmula (I) representa un grupo bivalente asimétrico, dicho grupo está conectado de un modo que la parte inicial del grupo A está unida al grupo carbonilo de Fórmula (I) (eso significa que por ejemplo, la parte -NH de -NH-CH₂- está ligada al grupo carbonilo de Fórmula (I)).

Donde se usa la forma en plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se pretende indicar solo un compuesto, una sal o similares.

25 Cualquier referencia, con anterioridad o con posterioridad, a un compuesto de Fórmula (I) debe entenderse como referencia también a isómeros de configuración tales como enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, y mezclas de racematos diastereoméricos, como también sales (en especial sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico) y complejos de solventes (incluyendo hidratos) de dichos compuestos, y formas morfológicas, según corresponda y sea expediente.

30 Las sales son, con preferencia, las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de Fórmula (I).

35 Los grupos formadores de sales son grupos o radicales que tienen propiedades alcalinas o ácidas. Los compuestos que tienen por lo menos un grupo alcalino o por lo menos un radical alcalino, por ejemplo, amino, un grupo amino secundario que no forma un enlace peptídico o un radical piridilo, pueden formar sales de adición con ácido, por ejemplo, con ácidos inorgánicos. Cuando están presentes varios grupos alcalinos, pueden formarse sales de adición con mono- o poliacido.

40 Los compuestos que tienen grupos ácidos, tales como un grupo carboxi o un grupo hidroxifenólico, pueden formar sales de metal o amonio, tales como sales de metal alcalino o metal alcalino-térreo, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio con amoníaco o aminas orgánicas apropiadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina o tri-(2-hidroxietil)-amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo *N*-etil-piperidina o *N,N'*-dimetilpiperazina. Son posibles las mezclas de sales.

Los compuestos que tienen tanto grupos ácidos como alcalinos pueden formar sales internas.

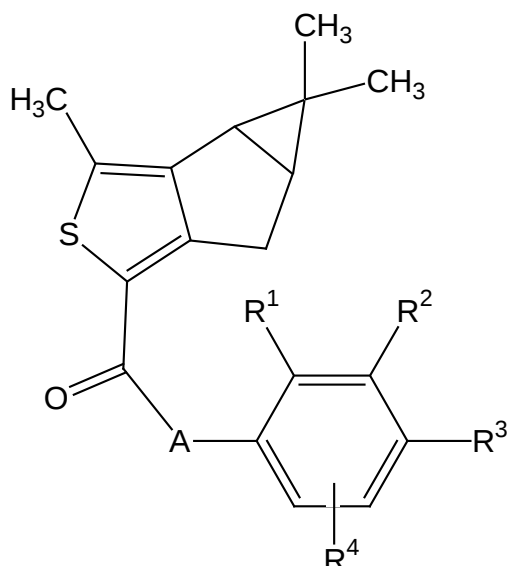
45 Para los fines de aislamiento o purificación, como también en el caso de compuestos que se usan además como intermedios, también es posible usar sales no aceptables desde el punto de vista farmacéutico, por ej. los picratos. Solo las sales no tóxicas, aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden usarse para fines terapéuticos, sin embargo, y esas sales son, por lo tanto, preferidas.

50 La expresión sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico abarca ya sea sales con ácidos inorgánicos u orgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfánico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido fosforoso, ácido nitroso, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido pamoico, ácido esteárico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido trifluoroacético, y similares que no son tóxicos para los organismos vivos o en caso del compuesto de Fórmula (I) es ácido en su naturaleza con una base inorgánica tal como una base alcalina o alcalino-térrea, por ej. hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y

similares. Para otros ejemplos de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, puede hacerse referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden contener átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un enlace doble o un anillo pueden estar presentes en la forma *cis*- (= *Z*-) o *trans* (= *E*-) salvo que se indique de otro modo. Los compuestos de Fórmula (I) entonces pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros o con preferencia como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de un modo conocido *per se*, por ej. por cromatografía en columna, cromatografía de capa fina, HPLC o cristalización.

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



Fórmula (I)

en la que

A representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, o $-\text{CH}_2-\text{NH}-$;

R¹ representa hidrógeno, alquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-5} , o halógeno;

R² representa hidrógeno, alquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-5} , trifluorometilo, trifluorometoxi, o halógeno;

R³ representa 2,3-dihidroxi-propilo, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, (ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, (ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil C_{1-5} éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil C_{1-5} éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil C_{1-5} éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{CO}-\text{NHR}^{31}$, 1-(1-(3-carboxi-azetidil))-2-acetilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidinil))-2-acetilo, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidinil))-2-acetilo, 1-(1-(3-carboxi-azetidil))-3-propionilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidinil))-3-propionilo, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidinil))-3-propionilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, 2-pirrolidin-1-il-etoxi, 3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-piperazin-1-il-etoxi, 2-[4-(alquilo C_{1-5})-piperazin-1-il]-etoxi, 2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etoxi, 3-piperazin-1-il-propoxi, 3-[4-(alquilo C_{1-5})-piperazin-1-il]-propoxi, 3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-morfolin-4-il-etoxi, 3-morfolin-4-il-propoxi, 2-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(alquil $\text{C}_{1-5} éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(alquil C_{1-5} éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 2-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(alquil C_{1-5} éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(alquil C_{1-5} éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$, 1-(1-(3-carboxi-azetidil))-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 3-carbamoil-propoxi, 3-(alquilo C_{1-5} carbamoil)propoxi, 3-(2-hidroxi-etilcarbamoil)propoxi, $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxi-propoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-$

- hidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-piperazin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(alquilo_{C1-5})-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi, -NR³¹R³², -NHCO-R³¹, -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R³³, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R³³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R³³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R³³, -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR³⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR³⁴, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR³⁴, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR³⁴;
- 5 R³¹ representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2-alcoxi-etilo, C₁₋₅, 3-hidroxipropilo, 3-alcoxi-propilo C₁₋₅, 2-aminoetilo, 2-(alquilamino C₁₋₅)etilo, 2-(di-(alquilo C₁₋₅)amino)etilo, carboximetilo, alquilo C₁₋₅carboximetilo, 2-carboxietilo, o 2-(alquilo C₁₋₅carboxi)etilo;
- 10 R³² representa hidrógeno, metilo, o etilo;
- R³³ representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, n-butilamino, o dimetilamino;
- 15 R³⁴ representa hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, aminoetilo, 2-metilamino-etilo, o 2-dimetilamino-etilo;
- k representa el número entero 1, 2, o 3;
- m representa el número entero 1 o 2;
- n representa 0, 1, o 2; y
- 20 R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₅, metoxi o halógeno;
- y los isómeros de configuración tales como enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como racematos, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, racematos diastereoméricos, y mezclas de racematos diastereoméricos, como también sales y complejos de solventes de dichos compuestos, y formas morfológicas.
- 25 ii) Una realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización i), donde R³ representa 2,3-dihidroxipropilo, -CH₂-(CH₂)_k-NR³¹R³², (ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, (ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil C₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil C₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil C₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propilo, -CH₂-(CH₂)_n-CONR³¹R³², -CO-NHR³¹, 1-(1-(3-carboxi-azetidil)-2-acetilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidinil)-2-acetilo, 1-(1-(3-carboxi-azetidil)-3-propionilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidinil)-3-propionilo, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR³¹R³², 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, -OCH₂-(CH₂)_m-NR³¹R³², 2-pirrolidin-1-il-etoxi, 3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-piperazin-1-il-etoxi, 2-[4-(alquilo C₁₋₅)-piperazin-1-il]-etoxi, 2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etoxi, 3-piperazin-1-il-propoxi, 3-[4-(alquilo C₁₋₅)-piperazin-1-il]-propoxi, 3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-morfolin-4-il-etoxi, 3-morfolin-4-il-propoxi, 2-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(alquil C₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 2-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(alquil C₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, -O-CH₂-CONR³¹R³², 1-(1-(3-carboxi-azetidil)-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 3-carbamoil-propoxi, 3-(alquilo C₁₋₅carbamoil)propoxi, 3-(2-hidroxietilcarbamoil)propoxi, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR³¹R³², 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(alquil C₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-piperazin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(alquilo C₁₋₅)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi, -NR³¹R³², -NHCO-R³¹, -CH₂-(CH₂)_k-NHSO₂R³³, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R³³, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R³³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R³³, -CH₂-(CH₂)_k-NHCOR³⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR³⁴, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR³⁴, o -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR³⁴, donde R³¹, R³² y R³⁴ son como se los definió con anterioridad en la realización i), y R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₅ o halógeno.
- 55

- iii) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con la realización i) o ii), donde los compuestos representados en la Fórmula (I) constituyen el isómero (1aS, 5aR) del derivado de 1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentaleno.
- iv) Una realización preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a iii), donde A representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.
- v) Una realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a iii), donde A representa $-\text{NH}-\text{CH}_2-$.
- vi) Otra realización particular de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a iii), donde A representa $-\text{CH}_2-\text{O}-$.
- vii) Una realización adicional preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), donde R^1 representa hidrógeno, y R^2 y R^4 representan un grupo metilo.
- viii) Otra realización adicional preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vii), donde R^4 está en la posición orto con respecto a R^3 .
- ix) Otra realización adicional preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), donde R^1 representa hidrógeno, R^2 representa un grupo metilo, y R^4 representa un grupo etilo en la posición orto con respecto a R^3 .
- x) Otra realización adicional preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), donde R^1 representa hidrógeno, R^2 representa un grupo metoxi, y R^4 representa cloro o fluoro ambos en la posición orto con respecto a R^3 .
- xi) Otra realización adicional preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a vi), donde R^1 representa hidrógeno, R^2 representa un grupo metilo y R^4 representa cloro en la posición orto con respecto a R^3 .
- xii) Otra realización adicional preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xi), donde R^3 representa 2,3-dihidroxipropilo, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, (ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, (ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propilo, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{CO}-\text{NHR}^{31}$, o $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ y donde R^{31} y R^{32} son como se los definió con anterioridad en la realización i).
- xiii) Otra realización adicional preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) y iii) a xi), donde R^3 representa 2,3-dihidroxipropilo, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, (ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, (ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propilo, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{CO}-\text{NHR}^{31}$, o $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ y donde R^{31} y R^{32} son como se los definió con anterioridad en la realización i).
- xiv) Otra realización adicional preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xi), donde R^3 representa $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, 2-pirrolidin-1-il-etoxi, 3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-piperazin-1-il-etoxi, 2-[4-(alquilo₁₋₅)-piperazin-1-il]-etoxi, 2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etoxi, 3-piperazin-1-il-propoxi, 3-[4-(alquilo₁₋₅)-piperazin-1-il]-propoxi, 3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-morfolin-4-il-etoxi, 3-morfolin-4-il-propoxi, 2-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 2-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-

propoxi, $-O-CH_2-CONR^{31}R^{32}$, 3-carbamoil-propoxi, 3-(alquilo C_{1-5} carbamoil)propoxi, 3-(2-hidroxietilcarbamoil)propoxi, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{31}R^{32}$, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 3-[(alquil $_{1-5}$ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(alquil $_{1-5}$ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(alquil C_{1-5} éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-piperazin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(alquilo C_{1-5})-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, o 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi y donde R^{31} y R^{32} son como se los definió con anterioridad en la realización i).

xv) Otra realización adicional preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xi), donde R^3 representa $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{31}R^{32}$, $-O-CH_2-CONR^{31}R^{32}$, o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{31}R^{32}$, donde R^{31} representa metil o 2-hidroxietilo, y R^{32} representa hidrógeno.

xvi) Otra realización adicional preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xi), donde R^3 representa $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{31}R^{32}$, 2-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 2-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, $-O-CH_2-CONR^{31}R^{32}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{31}R^{32}$, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-piperazin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(alquilo C_{1-5})-piperazin-1-il]-propoxi y donde R^{31} y R^{32} son como se los definió con anterioridad en la realización i).

xvii) Otra realización adicional preferida de la invención se refiere a derivados de tiofeno de acuerdo con cualquiera de las realizaciones i) a xi), donde R^3 representa $-CH_2-(CH_2)_k-NHSO_2R^{33}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{33}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHSO_2R^{33}$, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{33}$, $-CH_2-(CH_2)_k-NHCOR^{34}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCOR^{34}$, $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{34}$, o $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{34}$ y donde R^{33} y R^{34} son como se los definió con anterioridad en la realización i).

xviii) Los derivados específicos de tiofeno especialmente preferidos de acuerdo con la Fórmula (I) son:

3-[4-(3-amino-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3-[4-(3-metilamino-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3-[4-[3-(2-hidroxi-etilamino)-propil]-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3-[4-[3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-propil]-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

1-[4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-bencil]-ácido azetidin-3-carboxílico,

ácido 3-(2-hidroxi-3-[2-metil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi)-propilamino)-propiónico,

3-[3-cloro-4-(2-hidroxi-3-metilamino-propoxi)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

Ácido 3-(3-[2-cloro-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi)-2-hidroxi-propilamino)-propiónico,

3-[3,5-dimetil-4-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3-[4-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

3-[4-[2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

- 3-[3,5-dimetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- ácido 1-(2-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-etil)-azetidin-3-carboxílico,
- 5 3-{4-[3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- ácido (3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-propilamino)-acético
- 10 3-[4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 3-[4-(2-hidroxi-3-metilamino-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 3-{4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 15 3-{4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- ácido (3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-acético,
- 20 ácido 1-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-azetidin-3-carboxílico,
- 2-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-acetamida,
- 2-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida,
- 25 3-{3-etil-4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-5-metil-fenil}-1-((1aR,5aS)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 3-[3-cloro-5-metoxi-4-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 30 3-[3-cloro-4-(2-dimetilamino-etoxi)-5-metoxi-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 3-{3-cloro-4-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etoxi]-5-metoxi-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- ácido 1-(2-{2-cloro-6-metoxi-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-etil)-azetidin-3-carboxílico,
- 35 3-{3-cloro-4-[3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-5-metoxi-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 3-{3-cloro-4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-5-metoxi-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 40 ácido 3-(3-{2-cloro-6-metoxi-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-propiónico,
- 3-[3-cloro-4-(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-5-metil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- N-(2-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-etil)-metansulfonamida,
- 45 (2-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-etil)-amida del ácido etansulfónico,

- (2-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-etil)-amida del ácido propan-1-sulfónico,
- 5 N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-propil)-metansulfonamida, N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-metansulfonamida,
- (3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-amida del ácido etansulfónico,
- (3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-amida del ácido propan-1-sulfónico ,
- 10 N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, and
- N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-propil)-2-hidroxi-acetamida.
- xix) Derivados de tiofeno adicionales específicos preferidos de acuerdo con la Fórmula (I) son:
- 15 3-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 2-amino-N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-acetamida,
- 20 3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-propionamida,
- 3-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aR,5aS)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- N-(3-{2-etil-6-metil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
- 25 3-{2-etil-6-metil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida,
- 3-{2-etil-6-metil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-propionamida,
- 30 3-[3,5-dicloro-4-(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 3-[4-(2-hidroxi-etilamino)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona, and
- 3-[4-(3-hidroxi-propilamino)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona.
- 35 Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden usarse como medicamentos, por ej. en forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, en forma perioral, por ej. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, por ej. en forma de soluciones para inyección o soluciones para infusión, o por
- 40 vía tópica, por ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites.
- La producción de las composiciones farmacéuticas puede afectarse de un modo que será familiar para cualquier persona con experiencia en el arte (ver por ejemplo Mark Gibson, Editor, Pharmaceutical Preformulación and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, USA, 2001; Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science) formando puente con los compuestos descritos de
- 45 Fórmula (I) o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, de manera opcional en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales vehículo sólidos o líquidos apropiados, inertes, no tóxicos, aceptables desde el punto de vista farmacéutico y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.
- Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) son útiles para la prevención y/o el
- 50 tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunitario activado.

Dichas enfermedades o trastornos se seleccionan del grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmones, páncreas, córnea y piel; enfermedades del injerto versus huésped provocadas por el trasplante de células cebadas; síndromes autoinmunitarios incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias intestinales tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, artritis psoriática, tiroiditis tales como Hashimoto's tiroiditis, uveo-retinitis; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; asma; diabetes del tipo I; enfermedades autoinmunitarios post-infecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa; cánceres sólidos y metástasis de tumores.

Con preferencia, las enfermedades o los trastornos que deben prevenirse o tratarse con los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan del grupo formado por rechazo de órganos transplantados seleccionados de riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades del injerto versus huésped provocadas por el trasplante de células cebadas; síndromes autoinmunitarios seleccionados de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriática, enfermedad de Crohn, y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica.

La presente invención se refiere, además, a compuestos para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mencionados aquí que comprende administrar a un paciente una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de Fórmula (I).

Más aun, los compuestos de la Fórmula (I) también son útiles, en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados aquí. De acuerdo con una realización preferida de la invención, dichos agentes se seleccionan del grupo formado por inmunosupresores, corticosteroides, NSAID, fármacos citotóxicos, inhibidores de moléculas de adhesión, citoquinas, inhibidores de citoquinas, antagonistas del receptor de citoquinas y receptores de citoquinas recombinantes.

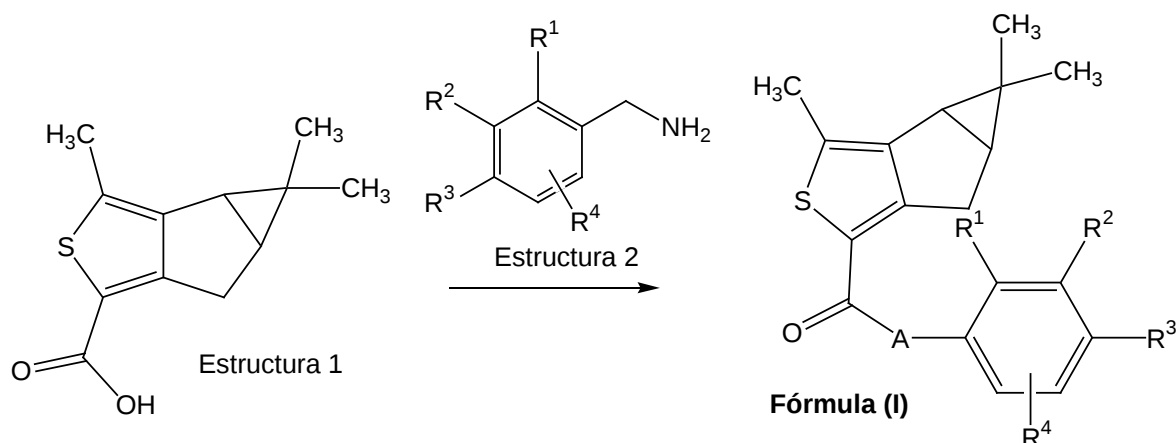
Incluso un objetivo adicional de la presente invención es un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) mezclando uno o más componentes activos con excipientes inertes de un modo conocido *per se*.

La presente invención se refiere, además, al uso de un compuesto de Fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica, de manera opcional para usar en combinación con uno o varios agentes inmunomoduladores, para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados aquí.

Los profármacos de un compuesto de Fórmula (I) se convierten *in vivo* en el compuesto de Fórmula (I) como tal.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden fabricarse a través de los métodos dados a continuación, a través de los métodos dados en los Ejemplos o a través de métodos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes usados en particular, aunque una persona con experiencia en el arte puede determinar dichas condiciones a través de procedimientos de optimización de rutina.

Los Compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la secuencia general de reacciones definida a continuación. Solo se describen algunas posibilidades de síntesis que conducen a los compuestos de Fórmula (I).

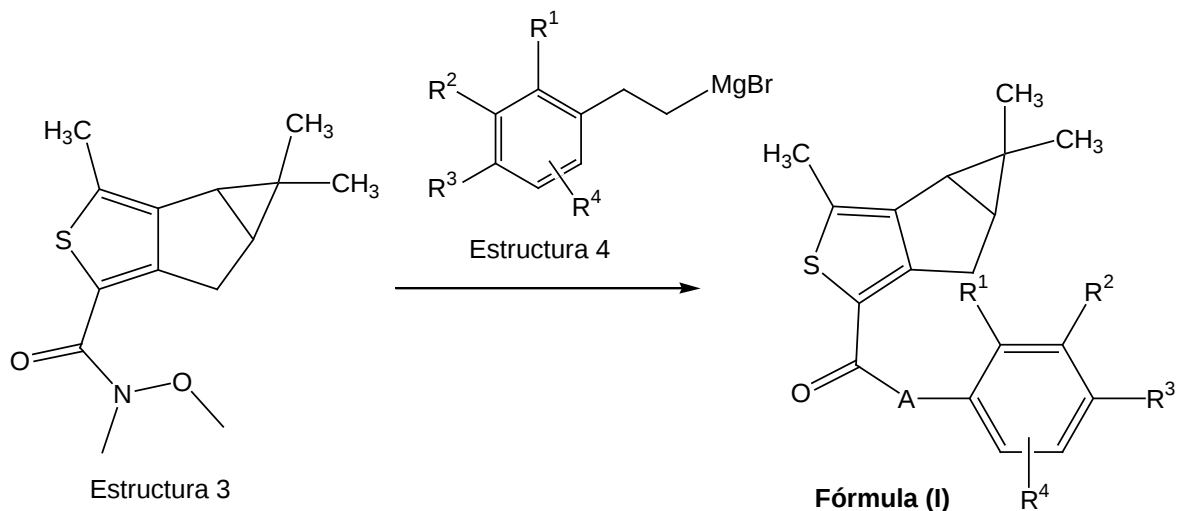


En caso que A represente -NH-CH₂-, los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de la Estructura 1 con un compuesto de la Estructura 2 en presencia de un agente activador tal como EDC, DCC, HOBt, BOP, PyBOP, BOP-Cl, etc. en un solvente tal como THF, dioxano, DMF, DCM, acetonitrilo, etc.

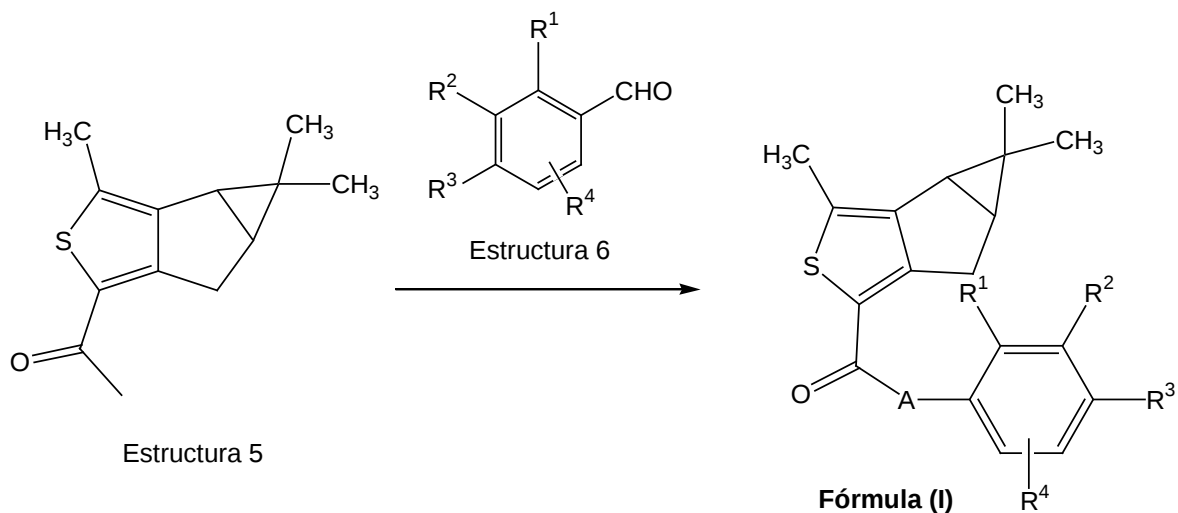
En caso que A represente -CH₂-CH₂-, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de la Estructura 3 con un compuesto de la Estructura 4 en condiciones de Grignard, con preferencia a temperaturas inferiores a la temperatura ambiente. El reactivo de Grignard de la Estructura 4 se prepara de acuerdo con metodología estándar. Los grupos funcionales presentes en los residuos R¹ a R⁴ pueden requerir protección

temporaria o incluso pueden introducirse en pasos adicionales que siguen la reacción de Grignard. El compuesto con estructura de amida de Weinreb de la Estructura 3 se prepara tratando el compuesto de la Estructura 1 con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de reactivo de acoplamiento tal como EDC, DCC, etc. (M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, N-Methoxy N-methyl amides (Weinreb amides) in modern organic synthesis, *Journal fuer Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung* 339 (1997), 517-524; J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, The growing synthetic utility of Weinreb's amide, *Journal fuer Praktische Chemie* (Weinheim, Germany) 342 (2000) 340-347; V. K. Khlestkin, D. G. Mazhukin, Recent advances in the application of N,O-dialkylhydroxylamines in organic chemistry, *Current Organic Chemistry* 7 (2003), 967-993).

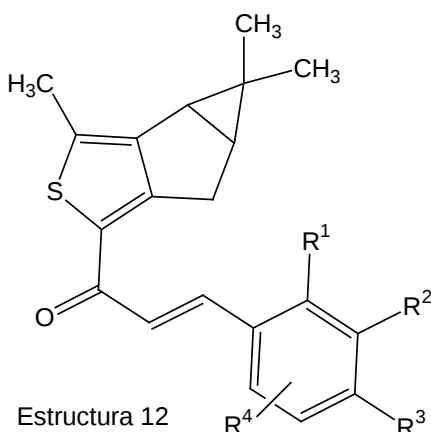
5



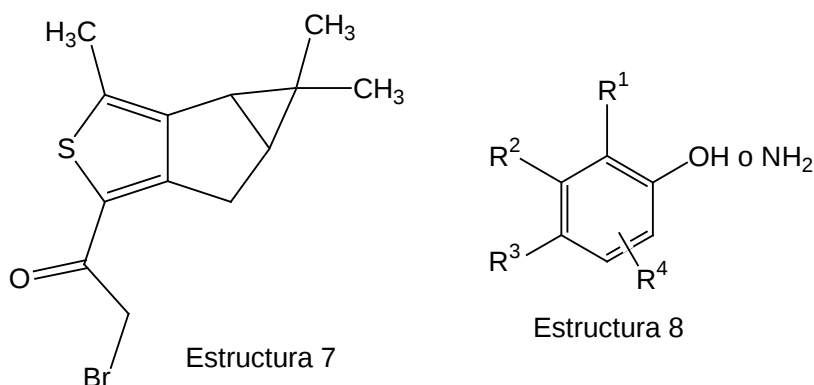
- 10 En caso que A represente $-\text{CH}=\text{CH}-$, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de la Estructura 5 con un compuesto de la Estructura 6. Los compuestos de Fórmula (I) en los que A representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I) en el cual A representa $-\text{CH}=\text{CH}-$ (Estructura 12) con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd/C, Pt/C, PtO_2 , etc en un solvente tal como etanol, metanol, THF, etc.



15



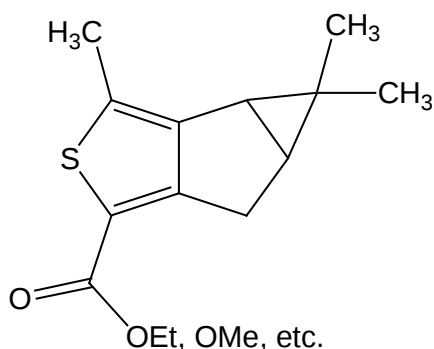
Los compuestos de la Fórmula (I) en los cuales A representa -CH₂-O- o -CH₂-NH- pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la Estructura 7 con un compuesto de la Estructura 8 en presencia o ausencia de una base tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, K-ter.butóxido, NaOH, NaH, trietilamina, DIPEA, etc. en un solvente tal como acetona, DMF, THF, dioxano, etc. o sus mezclas. Los compuestos de la Estructura 7 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la Estructura 5 con agente de bromación tal como dibromuro de feniltrimetilamonio, tribromuro de benciltrimetilamonio, dibromuro de trifenilfosfina, etc. en un solvente tal como DCM, cloroformo, THF, dietil éter, metanol, etanol, etc. y sus mezclas.



El compuesto de la Estructura 5 puede prepararse tratando el compuesto de la Estructura 1 con MeLi en un solvente tal como dietil éter, THF, dioxano, a temperaturas que oscilan entre -20 y 50°C. En forma alternativa, un compuesto de la Estructura 5 puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la Estructura 3 con bromuro de metilmagnesio.

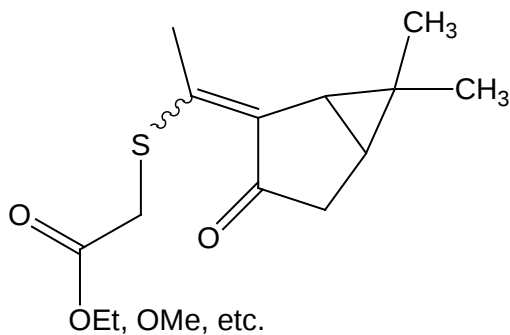
Dependiendo de la naturaleza de los grupos funcionales presentes en los residuos R¹ a R⁴ en las Estructuras 2, 4, 6 y 8, estos grupos funcionales pueden requerir protección temporaria. Los grupos protectores apropiados son conocidos para una persona con experiencia en el arte e incluyen por ej. un grupo bencilo o trialkilsililo para proteger un alcohol, un cetal para proteger un diol, etc. Estos grupos protectores pueden emplearse de acuerdo con metodología estándar (por ej. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, Wiley New York, 1991; P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Stuttgart, 1994). En forma alternativa, los residuos deseados R¹ a R⁴ pueden introducirse también en pasos posteriores que siguen a la reacción de un compuesto de la Estructura 1, 3, 5 o 7 con un precursor apropiado de un compuesto de la Estructura 2, 4, 6 o 8, respectivamente. Los compuestos de la Estructura 2, 4, 6 y 8 o sus precursores se encuentran disponibles en el mercado o se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos para una persona con experiencia en el arte.

El compuesto de la Estructura 1 puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la Estructura 9 con una base acuosa tal como NaOH acuoso (ac.), LiOH ac., KOH ac., etc. o un ácido tal como HCl ac., ácido trifluoroacético, etc. en un solvente tal como agua, etanol, metanol, THF, etc. o sus mezclas.

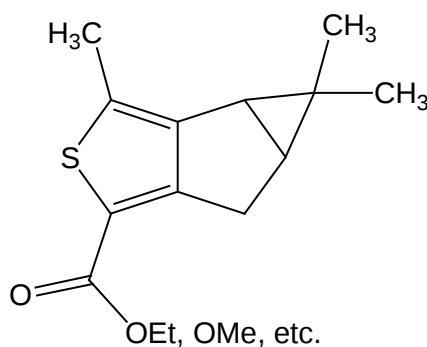


Estructura 9

Los compuestos de la Estructura 9 se preparan tratando un compuesto de la Estructura 10 con una base no acuosa tales como NaOMe, NaOEt, KO-ter.-Bu, DBU, etc. en un solvente tal como metanol, etanol, THF, DMF, etc. o sus mezclas con preferencia a temperaturas elevadas.

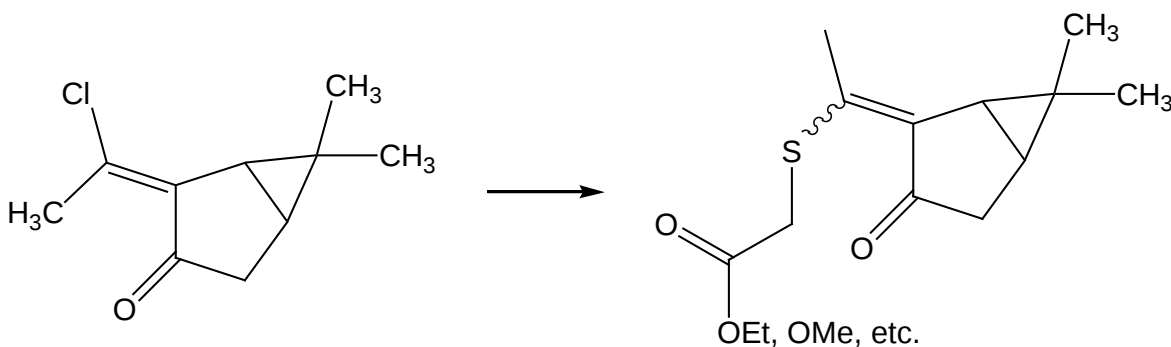


Estructura 10

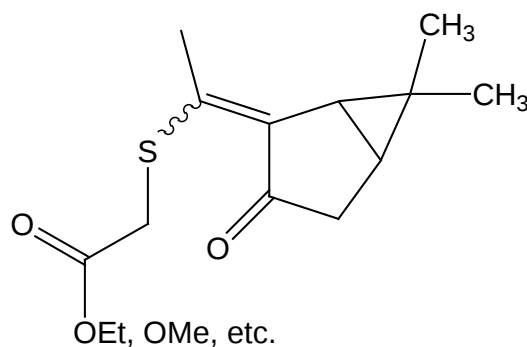


Estructura 9

Los compuestos de la Estructura 10 se preparan tratando el compuesto de la Estructura 11 con un éster del ácido 2-mercaptoacético en presencia de una base tal como un NaH, NaOEt, NaOMe, K ter.-butóxido, etc. en THF, dioxano, DMF, etanol, metanol, etc. o sus mezclas. En forma adicional, los compuestos de la Estructura 1 también pueden prepararse en un procedimiento de tres etapas en un solo recipiente comenzando con un compuesto de la Estructura 11 siguiendo la secuencia de reacción anterior.



Estructura 11



Estructura 10

El (1S,5R)-isómero de 2-[1-cloro-etiliden]-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ona ((1S, 5R)-isómero del compuesto de la Estructura 11) puede prepararse comenzando con (+)-3-careno disponible en el mercado de acuerdo con los procedimientos dados en la bibliografía (por ej. S. A. Popov, A. Yu. Denisov, Yu. V. Gatilov, I. Yu. Bagryanskaya and A. V. Tkachev, *Tetrahedron Asymmetry* **5** (1994), 479-489; S. A. Popov, A. V. Tkachev; *Synthetic Commun.* **31** (2001), 233-243).

La forma racémica de la Estructura 11 puede prepararse comenzando con (+)-3-careno siguiendo los procedimientos dados en la bibliografía (W. Cocker, D. H. Grayson, *Tetrahedron Lett.* **51** (1969), 4451-4452; S. Lochynski; B. Jarosz, M. Walkowicz, K. Piatkowski, *J. Prakt. Chem. (Leipzig)* **330** (1988), 284-288; M. Walkowicz, H. Kuczynsky, C. Walkowicz, *Roczniki Chemii Ann. Soc. Chim. Polonorum* **41** (1967), 927-937; H. Kuczynski, M.

Walkowicz, C. Walkowicz, K. Nowak, I. Z. Siemion, *Roczniki Chemii Ann. Soc. Chim. Polonorum*, **38** (1964), 1625-1633; A.V. Pol, V. G. Naik, H. R. Sonawane, *Ind. J. Chem. Sect. B*, **19** (1980) 603-604; S. A. Popov, A. Yu. Denisov, Yu. V. Gatilov, I. Yu. Bagryanskaya and A. V. Tkachev, *Tetrahedron Asymmetry* **5** (1994), 479-489; S. A. Popov, A. V. Tkachev; *Synthetic Commun.* **31** (2001), 233-243) y se ejemplifica a continuación.

- 5 Los compuestos de la Fórmula (I) que se basan en el (1R,5S)-isómero de 2-[1-cloro-etiliden]-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ona ((1R, 5S)-isómero del compuesto de la Estructura 11) pueden obtenerse resolviendo la mezcla racémica de un compuesto de Fórmula (I) o uno de sus precursores en sus enantiómeros puros a través de un método conocido per se para una persona con experiencia en el arte, con preferencia por cromatografía o cristalización.

10 Ejemplos

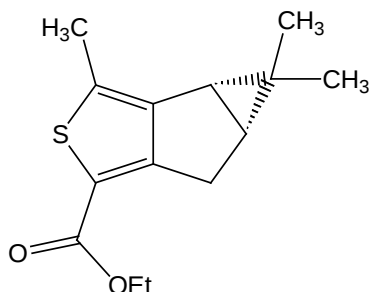
Los siguientes ejemplos ilustran la invención aunque no limitan en absoluto su alcance.

- 15 Todas las temperaturas se indican en grados Celsius. Los compuestos se caracterizan por RMN de ^1H (300MHz) o RMN de ^{13}C (75MHz) (Varian Oxford; las desviaciones químicas se dan en ppm relativas al solvente usado; multiplicidades: s = singulete, d = duplete, t = triplete; p = pentuplete, hex = hexeto, hept = hepteto, m = multiplete, a = ancho, las constantes de acoplamiento se dan en Hz); por CL-EM (Finnigan Navigator con HP 1100 Binary Pump y DAD, columna: 4,6x50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 μm , 120 Å, gradiente: 5-95% acetonitrilo en agua, 1 min, con ácido trifluoroacético al 0,04%, flujo: 4,5 ml/min), t_R se da en min; por TLC (Placas para TLC de Merck, Gel de sílice 60 F₂₅₄); o por punto de fusión. Los compuestos se purifican por HPLC preparativa (columna: X-terra RP18, 50x19 mm, 5 μm , gradiente: 10-95% acetonitrilo en agua que contiene 0,5% de ácido fórmico) o por MPLC (bomba Labomatic MD-80-100, detector Linear UVIS-20, columna: 350x18 mm, Labogel-RP-18-5s-100, gradiente: 10% metanol en agua a 100% metanol).

Abreviaturas (como se usa aquí)

	abs.	absoluto
	aprox.	aproximadamente
25	ac.	acuoso
	atm	atmósfera
	Anhídrido BOC	di-ter. butil dicarbonato
	BOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)-fosfonio
	BOP-Cl	cloruro del ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico
30	BSA	albúmina de suero de bovino
	Bu	butilo
	CC	cromatografía en columna
	conc.	Concentrado
	DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
35	DCC	diciclohexol carbodiimida
	DCM	diclorometano
	DEAD	dietilazodicarboxilato
	DIPEA	diisopropil-etilamina, base de Hünig, etil-diisopropilamina
	DMF	dimetilformamida
40	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPP	1,3-bis-(difenilfosfin)-propano
	EA	acetato de etilo
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida

	eq.	equivalente(s)
	Et	etilo
	h	hora(s)
	Hex	hexano
5	HMDS	hexametildisilazano
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	HV	condiciones de alto vacío
	CL-EM	cromatografía líquida – espectrometría de masa
10	Me	metilo
	min	minuto(s)
	MPLC	cromatografía líquida de presión media
	NMO	N-metilmorfolin-N-óxido
	OAc	acetato
15	prep.	preparativa
	PyBOP	benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirolidino-fosfonio-hexafluoro- fosfato
	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	S1P	1-fosfato de esfingosina
20	TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de fase delgada
	t _R	tiempo de retención
25	Etil éster del ácido (1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-carboxílico (Compuesto de la Estructura 9)	

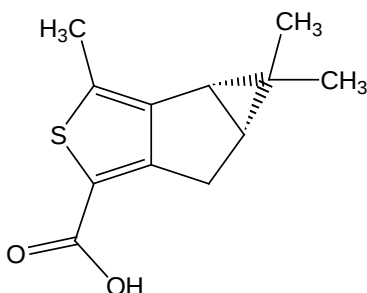


- a) Se lava NaH (7,0 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 175 mmol) con pentano (100 ml) antes de suspender en THF (400 ml). La suspensión se enfría hasta 0°C y se agrega una solución de 2-mercaptoacetato de etilo (12,62 g, 105 mmol) en THF (50 ml) durante un período de 20 min. La temperatura de la reacción se mantiene a 5-10°C. Luego de completar la incorporación, se retira el frío y se continúa agitando durante 30 min. Se agrega una solución de (1S, 5R)-2-(1-cloro-(E)-etiliden)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ona (S. A. Popov, A. Yu. Denisov, Yu. V. Gatilov, I. Yu. Bagryanskaya and A. V. Tkachev, *Tetrahedron Asymmetry* **5** (1994), 479-489; S. A. Popov, A. V. Tkachev; *Synthetic Commun.* **31** (2001), 233-243) (12,93 g, 70 mmol) en THF (50 ml) a la suspensión y la mezcla resultante se agita durante 1,5 h a ta. Se filtra la mezcla, se filtra el concentrado hasta aproximadamente 100 ml, diluido con

NaOH ac. 1 M (100 ml) y se extrae dos veces con DCM (150 ml). Se secan los extractos sobre Na_2SO_4 y se evaporan para obtener una mezcla E/Z en bruto de etil éster del ácido {1-[(1S,5R)-6,6-dimetil-3-oxo-biciclo[3,1,0]hexiliden]-etilsulfanil}-acético (18,2 g) como un aceite marrón. CL-EM: $t_R = 1,00$ min, $[\text{M}+1]^+ = 269,13$. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 4,22 (c, J = 7,0 Hz, 2H ambos isómeros), 3,67 (d, J = 15,8 Hz, 1H isómero mayor), 3,63 (d, J = 15,8 Hz, 1H isómero menor), 3,58 (d, J = 15,8 Hz, 1H isómero mayor), 3,54 (d, J = 15,8 Hz, 1H isómero menor), 2,67 (dd, J = 6,4, 19,4 Hz, 1H isómero menor), 2,60 (dd, J = 7,0, 19,4 Hz, 1H isómero mayor), 2,58 (s, 3H isómero menor), 2,52 (s, 3H isómero mayor), 2,36-2,32 (m, 1H isómero mayor), 2,30-2,26 (m, 1H isómero mayor, 1H isómero menor), 2,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H isómero menor), 2,00 (d, J = 7,0 Hz, 1H isómero mayor), 1,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H isómero menor), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H isómero mayor), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H isómero menor), 1,18 (s, 3H isómero mayor), 1,15 (s, 3H isómero menor), 0,89 (s, 3H isómero menor), 0,85 (s, 3H isómero mayor).

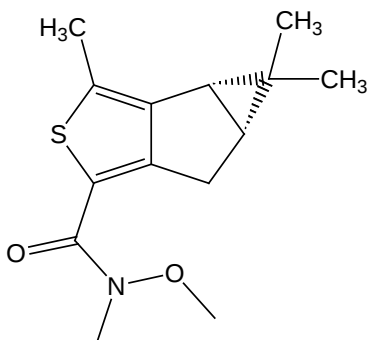
b) Se calienta una solución de Na (1,70 g, 74,8 mmol) en etanol abs. (75 ml) hasta 60°C antes de tratarla con una solución de etil éster del ácido {1-[(1S,5R)-6,6-dimetil-3-oxo-biciclo[3,1,0]hex-(2Z)-iliden]-etilsulfanil}-acético en bruto (18,2 g, 68,0 mmol) en etanol abs. (200 ml). La mezcla se agita a 75°C durante 20 min, luego se enfría hasta ta, se diluye con NaOH ac. 0,5 M (500 ml) y se extrae con DCM (450 + 200 ml). Los extractos combinados se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el solvente se elimina al vacío. Esto produce etil éster del ácido (1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-carboxílico en bruto (10,5 g) como un aceite de color amarillo de 87% de pureza (CL-EM, UV 280 nm). CL-EM: $t_R = 1,11$ min, $[\text{M}+1]^+ = 251,14$; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 4,26 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95 (dp, $J_d = 18,8$ Hz, $J_p = 3,5$ Hz, 1H), 2,79 (d, J = 19,3, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).

Ácido (1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-carboxílico (Compuesto de la Estructura 1)



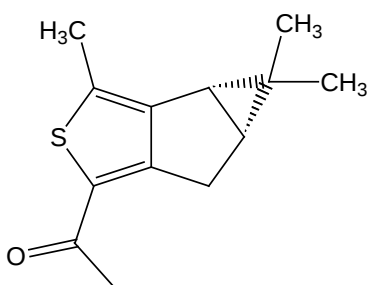
A una solución de etil éster del ácido (1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-carboxílico en bruto (10,3 g, 41,2 mmol) en etanol (200 ml) se agrega una solución de LiOH ac. 2N (300 ml). La mezcla resultante se agita a 70°C durante 1 h, se enfría hasta ta y se diluye con agua (250 ml). La solución ac. se extrae tres veces con DCM (125 ml) antes de acidificar hasta un pH 3 con el agregado de ácido cítrico. La solución acidificada se extrae dos veces con DCM (2x250 ml). Se combinan los segundos extractos, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan para dejar ácido (1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-carboxílico (7,0 g) como un aceite amarillo. CL-EM: $t_R = 0,95$ min, $[\text{M}+1]^+ = 223,00$. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,04-2,92 (m, 1H), 2,83 (d, J = 19,3 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,73 (s, 3H).

En forma alternativa, también se obtiene ácido (1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-carboxílico con el siguiente procedimiento: A una solución de sodio (2,80 g, 122 mmol) en etanol (400 ml) se agrega una solución de etil éster del ácido mercapto-acético (14,64 g, 122 mmol) en etanol (40 ml). La solución se agita durante 5 min antes de agregar (1S, 5R)-2-(1-cloro-(E)-etiliden)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ona (15,0 g, 81,2 mmol) en etanol (40 ml) gota a gota. La solución se torna levemente tibia (aprox. 30°C) y se torna de naranja a marrón. Se forma un precipitado fino. Se continúa agitando a ta durante 1 h. Luego, se agrega rápidamente una solución de sodio (2,24 g, 97,5 mmol) en etanol (75 ml) y la mezcla se calienta hasta 75°C durante 1 h. Se agrega una solución ac. 2N de LiOH (75 ml) y se continúa agitando a 75°C durante 2h, luego a ta durante 16 h. Se retira aproximadamente 2/3 del solvente al vacío, se diluye la mezcla restante con agua (250 ml) y se extrae con DCM (200 ml). El extracto orgánico se lava dos veces con 1 N ac. (100 ml). Las fases acuosas combinadas se acidifican agregando HCl ac. 2N y se extraen tres veces con dietil éter (3x300 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO_4 y se evaporan. El residuo remanente se suspende en acetonitrilo, se filtra, se lava con acetonitrilo adicional y se seca con alto vacío para dar el compuesto del título (12,02 g) como un polvo cristalino de color amarillo pálido a beige.

Metoxi-metil-amida del ácido (1aS,5aR)-1,1,2-Trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]penta-len-4-carboxílico (Compuesto de la Estructura 3)

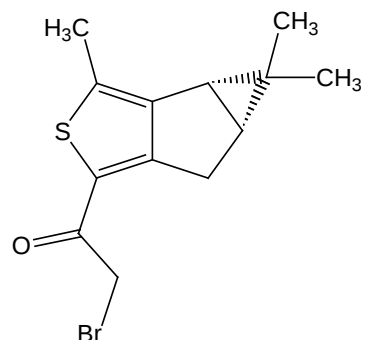
Una mezcla de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (158 mg, 1,62 mmol) y ácido (1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-carboxílico (300 mg, 1,35 mmol) en DCM (30 ml) y acetonitrilo (10 ml) se trata con diisopropiletilamina (209 mg, 1,62 mmol). A la solución translúcida resultante se agrega EDC·HCl (311 mg, 1,62 mmol) y la mezcla se agita a ta durante 18 h antes de diluirse con DCM (50 ml) y se lava con HCl ac. 1 N (2x50 ml) y NaOH ac. 1 N (50 ml). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora. El producto en bruto se purifica por HPLC prep. (Phenomenex AQUA 30x75 mm, gradiente de 20-95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para obtener la metoxi-metil-amida del ácido (1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-carboxílico (200 mg) como un sólido amarillo pálido. CL-EM: t_R = 1,02 min, [M+1]⁺ = 266,04. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,75 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,93 (d, J = 19,0 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

(1aS,5aR)-1-(1,1,2-Trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pen-talen-4-il)-etanona (Compuesto de la Estructura 5)

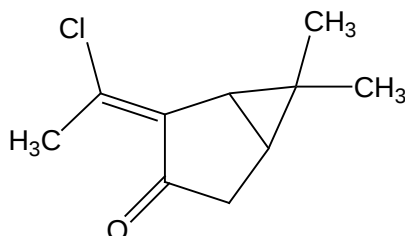


A una solución de ácido (1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-carboxílico (220 mg, 1,00 mmol) en dietil éter (10 ml) se agrega una solución de MeLi (1,6 M, 1,4 ml, 2,10 mmol) en dietil éter a tal velocidad que la mezcla de reacción se refluja suavemente. Luego de completar la incorporación se continúa agitando a ta durante 30 min. Se desactiva la reacción agregando NH₄Cl sat. ac. (3 ml). La fase orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el solvente para dar el compuesto del título (165 mg) como un aceite amarillo pálido. CL-EM: t_R = 1,03 min, [M+1]⁺ = 221,20; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 3,00 (ddd, J = 1,8, 4,7, 18,8 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 6H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

2-Bromo-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopro-pa[a]pentalen-4-il)-etanona (Compuesto de la Estructura 7)



A una solución de (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (275 mg, 1,25 mmol) en DCM (7 ml) y metanol (3,5 ml) se agrega bromuro-bromuro de feniltrimetil-amonio (570 mg, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se agita a ta durante 30 min. Se agrega otra porción de bromuro-bromuro de feniltrimetil-amonio (600 mg, 1,6 mmol) y se continúa agitando durante 1 h antes de diluir la mezcla con NaHCO₃ sat. ac. (5 ml) y agua (25 ml) y se extrae dos veces con DCM (2x20 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan para dar 2-bromo-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona en bruto (250 mg) como un aceite amarillado; CL-EM: t_R = 1,06 min, [M+3]⁺ = 300,99. **rac-(1S,5R)-2-[1-Cloro-et-(E)-iliden]-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ona** (Compuesto de la Estructura 11)



rac

a) A una suspensión de (+)-3-careno (82 g, 0,6 mol) y CaCO₃ (80 g, 0,8 mol) en agua (300 ml) y dioxano (600 ml) se agrega N-bromosuccinimida (142 g, 0,8 mol). La mezcla se agita a ta durante 1 h, se diluye con agua (1500 ml) y se extrae con dietil éter (500 ml). El extracto orgánico se lava con agua (3x1000 ml) y 5% Na₂S₂O₃ ac. (2x500 ml), y se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se retira bajo presión reducida y el producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EA 4:1 para producir (1S,3R,4R,6R)-4-bromo-3,7,7-trimetil-biciclo[4,1,0]heptan-3-ol (48,3 g) como un sólido beige. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 4,05 (dd, J = 7,6, 10,6 Hz, 1H), 2,48-2,36 (m, 2H), 2,20 (dd, J = 10,0, 14,7 Hz, 1H), 1,42-1,38 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,90-0,80 (m, 1H), 0,72-0,66 (m, 1H).

b) A una solución de (1S,3R,4R,6R)-4-bromo-3,7,7-trimetil-biciclo[4,1,0]heptan-3-ol (58,0 g, 0,25 mol) en agua (120 ml) y dioxano (1600 ml) se agrega Ag₂O (156,4 g, 0,675 mol). La suspensión resultante se agita a ta durante 18 h antes de filtrarse sobre celite. Se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se disuelve el sólido remanente en dietil éter (650 ml) y se lava con agua (2x 1000 ml). El extracto orgánico se seca sobre Na₂SO₄ y el solvente se retira al vacío para obtener 1-((1S,3S,5R)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-etanona (36,6 g) como un aceite amarillo pálido. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2,83-2,70 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 5H), 1,82 (dd, J = 10,0, 14,1 Hz, 2H), 1,16-1,13 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

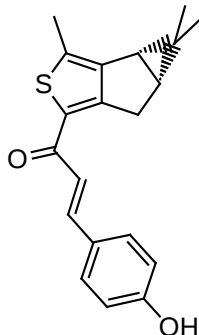
c) A una solución de 1-((1S,3S,5R)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hex-3-il)-etanona (36,5 g, 0,24 mol) en DCM (700 ml) se agrega ácido m-cloroperbenzoico al 70% (77 g, 0,312 mol) en porciones. La mezcla de reacción se agita a ta durante 36 h antes de lavarse con NaOH ac. 0,2 N (1000 ml). Se extrae nuevamente la solución de lavado con DCM (2x300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄ y el solvente se retira al vacío para obtener (1S,3S,5R)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hex-3-il éster del ácido acético (37,8 g) como un aceite amarillo pálido. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 4,94 (hept. J = 3,5 Hz, 1H), 2,02-1,93 (m, 5H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,22-1,15 (m, 2H), 0,95 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

d) Una solución de (1S,3S,5R)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hex-3-il éster del ácido acético (37,85 g, 225 mmol) en etanol (700 ml) se trata con 2 N ac. LiOH (700 ml). La mezcla se agita a ta durante 1 h, se diluye con agua (600 ml) y se extrae con EA (2x150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄ y se evaporan para dar (1S,3S,5R)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ol (23,9 g) como un aceite amarillo pálido. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 4,23 (hept, J = 2,9 Hz, 1H), 1,87-1,70 (m, 4H), 1,23-1,20 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).

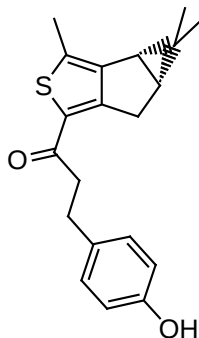
e) A una mezcla de piridina (80 ml) y DCM (720 ml) se agrega CrO₃ (50 g, 0,5 mol). La mezcla se agita durante 5 min antes de agregar (1S,3S,5R)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ol (11,5 g, 0,08 mol). Se continúa agitando a ta durante 2,5 h. La mezcla se decanta de un residuo oleoso, diluido con DCM (100 ml) y se lava con HCl ac. 2 N (3x80 ml) seguido de solución sat. ac. de NaHCO₃ (80 ml). La fase orgánica separada se seca sobre Na₂SO₄ y el solvente se retira al vacío para dar (1S,5R)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ona como un aceite amarillo pálido. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2,58-2,46 (m, 2H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,34-1,26 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

f) A una suspensión de NaH (873 mg dispersión al 55% en aceite mineral, 20 mmol, lavada con dioxano antes de usar) en dioxano (15 ml) se agrega acetato de metilo (2,22 g, 30 mmol). La suspensión se agita durante 5 min a ta y se agrega una solución de (1S,5R)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ona (1,24 g, 10 mmol) en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agita a 65°C hasta la mañana siguiente. La mezcla se vierte sobre solución fría ac. al 10% de ácido cítrico (75 ml), se extrae con DCM (3x75 ml). Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre MgSO₄ y se evaporan para dar (1R, 2R, 5R)-2-acetil-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ona racémica en bruto (2,45 g, contiene dioxano) como un líquido amarillo oscuro. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2,61 (dd, J = 7,3, 19,6 Hz, 1H), 2,34-2,20 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,40-1,20 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).

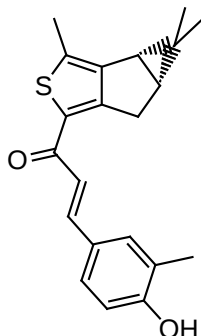
- 5 g) Una mezcla del líquido amarillo anterior (1,66 g, 10 mmol), trifenilfosfina (4,53 g, 17 mmol), CCl_4 (5 ml) en cloroformo (15 ml) se calienta hasta 65°C durante 1 h. Se concentra la mezcla y el residuo remanente se agita con pentano. Se decanta el pentano, el residuo remanente se trata una vez más con pentano. Se combinan y se concentran las fracciones de pentano para dejar rac-(1S,5R)-2-[1-cloro-et-(E)-iliden]-6,6-dimetil-biciclo[3,1,0]hexan-3-ona (1,9 g) como un aceite amarillado. Este material se usa en el paso siguiente sin purificación adicional. CL-EM: $t_R = 1,02$ min.

Intermediario 1

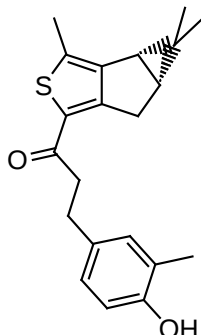
- 10 Una solución de 4-hidroxibenzaldehído (346 mg, 2,84 mmol) y (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (500 mg, 2,27 mmol) en etanol (20 ml) y HCl aprox. 6 N en isopropanol (4 ml) se agita a ta durante 20 h. Se diluye la solución marrón oscura con dietil éter y se lava con solución sat. ac. de NaHCO_3 y agua. Se extraen las fases acuosas con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 y se evaporan. El producto en bruto se purifica por cristalización a partir de metanol para dar 3-(4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (694 mg) como un polvo color oliva; CL-EM: $t_R = 1,05$ min, $[M+1]^+ = 325,22$; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,70 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,51 8d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,72 (s, 1H), 3,13 (dd, J = 5,9, 18,8 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

Intermediario 2

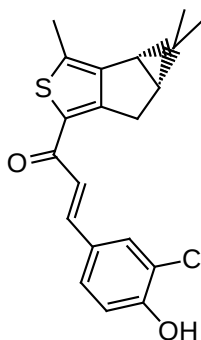
- 20 Una mezcla de 3-(4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (690 mg, 2,13 mmol) y Pd/C (200 mg, 10% Pd) en etanol (25 ml) y THF (25 ml) se agita a ta durante 3 h bajo H_2 (1,5 bar). Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado y el producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 7:3 para dar 3-(4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (616 mg) como una espuma incolora; CL-EM: $t_R = 1,05$ min, $[M+1]^+ = 327,24$; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,11-7,05 (m, 2H), 6,78-6,70 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 3,04-2,90 (m, 5H), 2,78 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Intermediario 3

Una solución de 4-hidroxi-3-metil-benzaldehído (772 mg, 5,67 mmol) y (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (1,0 g, 4,54 mmol) en etanol (20 ml) y HCl aprox. 6 N en isopropanol (5 ml) se agita a ta durante 2 h. Se diluye la solución marrón oscura con dietil éter y se lava con solución sat. ac. de NaHCO₃ y agua. Se extraen las fases acuosas con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. El producto en bruto se suspende en metanol, se filtra, se lava con metanol adicional y se seca para dar 3-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (1,27 g) como un polvo verde oliva; CL-EM: t_R = 1,09 min, [M+1]⁺ = 339,23; RMN de ¹H (D₆-DMSO): δ 9,98 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,10 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 6,4, 18,8 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Intermediario 4

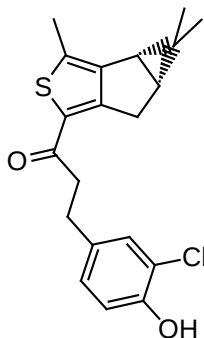
Una mezcla de 3-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (1,27 g, 3,75 mmol) y Pd/C (400 mg, 10% Pd) en etanol (50 ml) y THF (50 ml) se agita a ta durante 2 h bajo H₂ (1,5 bar). Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado y el producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 3:2 para dar 3-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (1,13 g) como un aceite amarillo; CL-EM: t_R = 1,07 min, [M+1]⁺ = 341,26; RMN de ¹H (D₆-DMSO): δ 8,98 (s, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 6,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,03-2,86 (m, 3H), 2,77-2,66 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

Intermediario 5

Una solución de 3-cloro-4-hidroxi-benzaldehído (888 mg, 5,67 mmol) y (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (1,0 g, 4,54 mmol) en etanol (50 ml) y HCl aprox. 6 N en

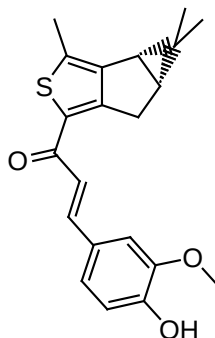
isopropanol (8 ml) se agita a ta durante 48 h. Se diluye la solución azul oscuro con dietil éter y se lava con solución sat. ac. de NaHCO_3 y agua. Se extraen las fases acuosas con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 y se evaporan. El producto en bruto se suspende en metanol, se filtra, se lava con metanol adicional y se seca para dar 3-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (1,15 g) como un polvo amarillo; CL-EM: $t_R = 1,09$ min, $[M+1]^+ = 359,21$; RMN de ^1H (D_6 -DMSO): δ 10,82 (s, 1H), 7,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 7,0, 18,8 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

Intermediario 6

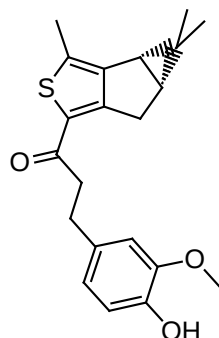


Una mezcla de 3-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (1,11 g, 3,10 mmol) y Pd/C (400 mg, 10% Pd) en etanol (50 ml) y THF (50 ml) se agita a ta durante 2,5 h bajo H_2 (1,5 bar). Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado y el producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 7:3 para dar 3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (0,97 g) como un sólido incoloro; CL-EM: $t_R = 1,08$ min, $[M+1]^+ = 361,22$; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,01-2,85 (m, 5H), 2,78 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,11 8s, 3H), 0,70 (s, 3H).

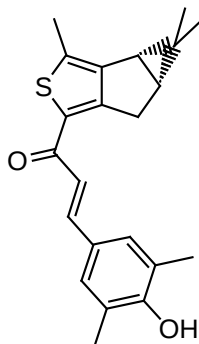
Intermediario 7



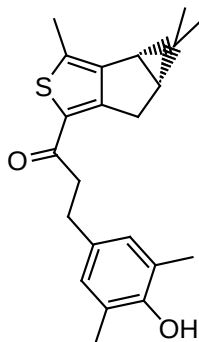
Una solución de vainillina (432 mg, 2,84 mmol) y (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (500 mg, 2,27 mmol) en etanol (10 ml) y HCl aprox. 6 N en isopropanol (3 ml) se agita a ta durante 18 h. Se diluye la solución de color verde oscuro con dietil éter y se lava con solución sat. ac. de NaHCO_3 y agua. Se extraen las fases acuosas con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 y se evaporan. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 7:3 para dar 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (0,775 g) como una espuma color oliva; CL-EM: $t_R = 1,07$ min, $[M+1]^+ = 355,10$; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,68 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,12 (dd, J = 5,3, 18,8 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

Intermediario 8

Una mezcla de 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (750 mg, 2,11 mmol) y Pd/C (200 mg, 10% Pd) en etanol (30 ml) y THF (30 ml) se agita a ta durante 2,5 h bajo H₂ (1,5 bar). Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado y el producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 7:3 para dar 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (596 mg) como una resina incolora; CL-EM: t_R = 1,05 min, [M+1]⁺ = 357,30; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,75-6,68 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 3,86 8s, 3H), 3,01-2,90 (m, 5H), 2,77 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

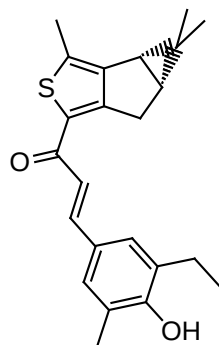
Intermediario 9

Una solución de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (2,21 g, 14,7 mmol) y (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (2,70 g, 12,3 mmol) en etanol (50 ml) y HCl aprox. 6 N en isopropanol (25 ml) se agita a ta durante 90 min. Se diluye la solución marrón oscura con dietil éter y se lava con una mezcla 1:1 de NaOH ac. 1 N y solución sat. ac. de NaHCO₃, y agua. Se extraen las fases acuosas con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 7:3 para dar 3-(3,5-dimetil-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (3,28 g) como un polvo amarillo; CL-EM: t_R = 1,12 min, [M+1]⁺ = 353,31; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,65 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,06 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 3,12 (dd, J = 5,9, 18,8, 1H), 2,95 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

Intermediario 10

Una mezcla de 3-(3,5-dimetil-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (3,0 g, 8,51 mmol) y Pd/C (500 mg, 10% Pd) en etanol (50 ml) y THF (50 ml) se agita a ta durante 4 h bajo H₂ (1,5 bar). Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado y el producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 1:1 para dar 3-(3,5-dimetil-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (3,0 g) como una espuma amarilla; CL-EM: t_R = 1,11 min, [M+1]⁺ = 355,33; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,84 (s, 2H), 4,62 (s, 1H), 3,05-2,76 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).

Intermediario 11

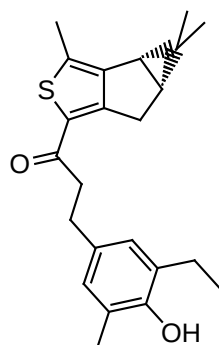


a) A una solución enfriada con hielo de H₂SO₄ (150 ml) en agua (250 ml) se agrega 2-etil-6-metil-anilina (15,0 g, 111 mmol). La solución se trata con hielo (150 g) antes de agregar una solución de NaNO₂ (10,7 g, 155 mmol) en agua (150 ml) y hielo (50 g) gota a gota. La mezcla se agita a 0°C durante 1 h. 50% ac. H₂SO₄ (200 ml) se agrega y se continúa agitando a ta durante 18 h. La mezcla se extrae con DCM, los extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 para dar 2-etil-6-metil-fenol (8,6 g) como un aceite color carmesí; CL-EM: t_R = 0,89 min; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,03-6,95 (m, 2H), 6,80 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 2,64 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

b) Una solución de 2-etil-6-metil-fenol (8,40 g, 61,7 mmol) y hexametilén tetraamina (12,97 g, 92,5 mmol) en ácido acético (60 ml) y agua (14 ml) se calienta hasta 115°C. Se elimina el agua por destilación a 117°C y se recolecta con un aparato de Dean-Stark. Luego se reemplaza el separador de agua por un condensador de reflujo y la mezcla se refluja durante 3 h. La mezcla se enfría hasta ta, se diluye con agua (100 ml) y se extrae con EA. El extracto orgánico se lava con sat. ac. NaHCO₃, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. Se disuelve el sólido remanente en EA y se trata con heptano para iniciar la cristalización. Se recolecta el material sólido y se seca para dar 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (3,13 g) como un polvo cristalino incoloro, RMN de ¹H (CDCl₃): δ 9,83 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 2,69 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

c) Una solución de 3-etil-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (2,00 g, 12,2 mmol) y (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (2,15 g, 9,75 mmol) en etanol (13 ml) y HCl aprox. 6 N en isopropanol (6 ml) se agita a ta durante 16 h. El precipitado que se forma se recolecta, se lava con una pequeña cantidad de metanol y se seca para dar 3-(3-etil-4-hidroxi-5-metilfenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (2,55 g) como un polvo verde; CL-EM: t_R = 1,15 min, [M+1]⁺ = 367,25; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,69 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,06 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,12 (dd, J = 5,9, 18,8 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,66 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

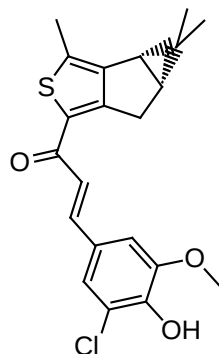
Intermediario 12



Una mezcla de 3-(3-etil-4-hidroxi-5-metilfenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (2,50 g, 6,82 mmol) y Pd/C (600 mg, 10% Pd) en metanol (10 ml) y THF (20

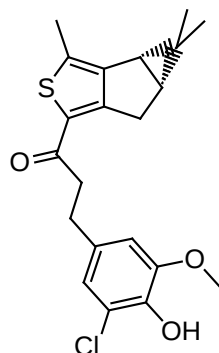
- ml) se agita a ta durante 10 h bajo H₂ (aprox. 2 bar). Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado y el producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 para dar 3-(3-etil-4-hidroxi-5-metilfenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (2,20 g) como un aceite de color amarillo; CL-EM: t_R = 1,13 min, [M+1]⁺ = 369,25; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,84 (s, 2H), 4,52 (s, 1H), 3,01-2,84 (m, 5H), 2,78 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,59 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Intermediario 13

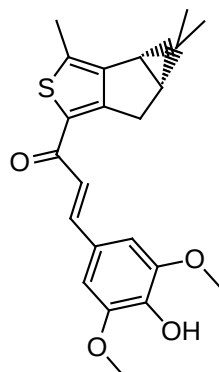


- Una solución de 3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído (3,05 g, 16,3 mmol) y (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (3,0 g, 13,6 mmol) en etanol (50 ml) y HCl aprox. 6 N en isopropanol (25 ml) se agita a 55°C durante 2 h. Se diluye la solución marrón oscura con dietil éter y se lava con una mezcla 1:1 de NaOH ac. 1 N y solución sat. ac. de NaHCO₃, y agua. Se extraen las fases acuosas con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 7:3 para dar 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxifenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propanona (4,24 g) como una espuma verde-amarilla; CL-EM: t_R = 1,12 min, [M+1]⁺ = 389,07.

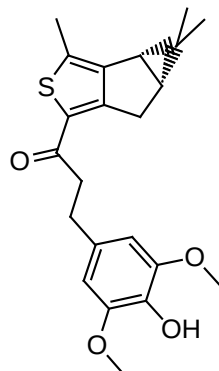
Intermediario 14



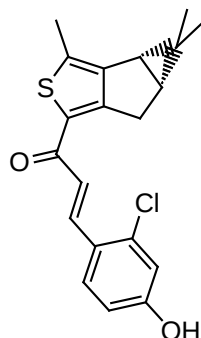
- Una mezcla de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propanona (4,24 g, 10,9 mmol) y Pd/C (800 mg, 10% Pd) en etanol (50 ml) y THF (50 ml) se agita a ta durante 7 h bajo H₂ (1,5 bar). Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado y el producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 1:1 para dar 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (3,15 g) como una espuma amarilla; CL-EM: t_R = 1,10 min, [M+1]⁺ = 391,14; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,05-2,85 (m, 5H), 2,77 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,38 8s, 3H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Intermediario 15

Una solución de 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzaldehído (517 mg, 2,84 mmol) y (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (500 mg, 2,27 mmol) en etanol (25 ml) y HCl aprox. 6 N en isopropanol (4 ml) se agita a ta durante 24 h. Se diluye la solución marrón oscura con dietil éter y se lava con una mezcla 1:1 de NaOH ac. 1 N y solución sat. ac. de NaHCO₃, y agua. Se extraen las fases acuosas con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 7:3 para dar 3-(3,5-dimetoxi-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (890 mg) como una espuma naranja oscuro; CL-EM: t_R = 1,06 min, [M+1]⁺ = 385,28; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,66 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,84 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 3,95 (s, 6H), 3,12 (dd, J = 5,9, 18,8, 1H), 2,93 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

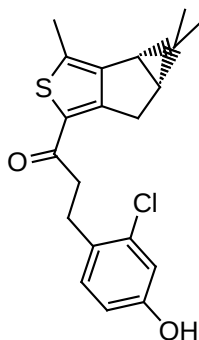
Intermediario 16

Una mezcla de 3-(3,5-dimetoxi-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (890 mg, 2,32 mmol) y Pd/C (200 mg, 10% Pd) en etanol (30 ml) y THF (30 ml) se agita a ta durante 3,5 h bajo H₂ (1,5 bar). Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado y el producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 1:1 para dar 3-(3,5-dimetoxi-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (700 mg) como una espuma amarillo pálido; CL-EM: t_R = 1,04 min, [M+1]⁺ = 387,29; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,44 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,01-2,90 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

Intermediario 17

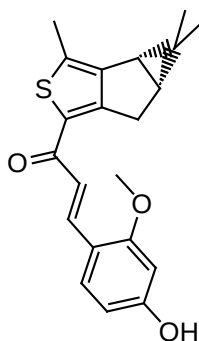
Una solución de 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído (1000 mg, 6,39 mmol) y (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (938 mg, 4,26 mmol) en etanol (10 ml) y HCl aprox. 6 N en isopropanol (6 ml) se agita a ta durante 28 h. Se diluye la solución amarillo oscuro-marrón con dietil éter y se lava con solución sat. ac. de NaHCO₃ y agua. Se extraen las fases acuosas con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. El producto en bruto se suspende en metanol, se agita a ta durante 15 min, se filtra, se lava con metanol adicional y se seca para dar 3-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propanona (968 mg) como un polvo amarillo; CL-EM: t_R = 1,11 min, [M+1]⁺ = 359,84; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,09 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,12 (dd, J = 5,2, 18,8 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

Intermediario 18

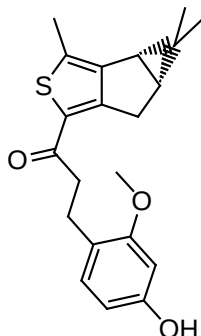


Una mezcla de 3-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propanona (965 mg, 2,69 mmol) y Pd/C (400 mg, 10% Pd) en etanol (40 ml) y THF (40 ml) se agita a ta durante 4 h bajo H₂ (1,5 bar). Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado y el producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 3:1 para dar 3-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (858 mg) como un sólido amarillo pálido; CL-EM: t_R = 1,10 min, [M+1]⁺ = 361,19; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,08-2,90 (m, 2H), 2,78 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

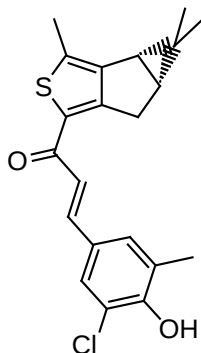
Intermediario 19



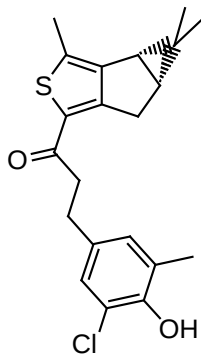
Una solución de 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído (1,55 g, 10,2 mmol), (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (1,50 g, 6,81 mmol), NaOH (10,4 g, 259 mmol) en metanol (50 ml) se agita a 75°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se ajusta el pH hasta pH 8 con HCl ac. 1 N y solución sat. ac. de NaHCO₃. La mezcla se extrae con dietil éter (3x200 ml). Los extractos orgánicos se lavan con agua (2x150 ml), se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 7:3 para dar 3-(4-hidroxi-2-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propanona (2,23 g) como una espuma amarilla; CL-EM: t_R = 1,06 min, [M+1]⁺ = 355,26.

Intermediario 20

Una mezcla de 3-(4-hidroxi-2-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (2,58 g, 7,28 mmol) y Pd/C (500 mg, 10% Pd) en etanol (50 ml) y THF (50 ml) se agita a ta durante 3 h bajo H₂ (1,5 bar). Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado y el producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 para dar 3-(4-hidroxi-2-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (1,31 g) como una espuma naranja muy pálido; CL-EM: t_R = 1,05 min, [M+1]⁺ = 357,27; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,04-2,88 (m, 5H), 2,78 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Intermediario 21

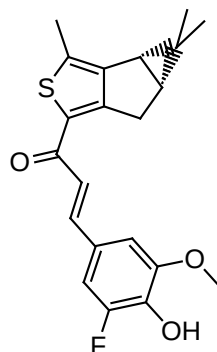
Una solución de 3-cloro-4-hidroxi-5-metil-benzaldehído (341 mg, 2,00 mmol) y (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pen-talen-4-il)-etanona (220 mg, 1,00 mmol) en etanol (6 ml) y 0,8 ml de H₂SO₄ conc. se agita a ta durante 35 min, luego a 50°C durante 1 h. Se diluye la solución marrón oscura con acetonitrilo (1 ml) y se separa por HPLC prep. (Phenomenex Aqua, 75 x 30 mm ID, 10 μm, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (180 mg) como un aceite amarillo; CL-EM: t_R = 1,14 min, [M+1]⁺ = 373,25.

Intermediario 22

Una mezcla de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (177 mg, 0,475 mmol) y Pd/C (150 mg, 10% Pd) en etanol (5 ml) se agita a ta durante 24 h bajo H₂ (1,0 bar). Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado y el producto en bruto se purifica por HPLC prep. (Phenomenex Aqua, 75 x 30 mm ID, 10 μm, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al

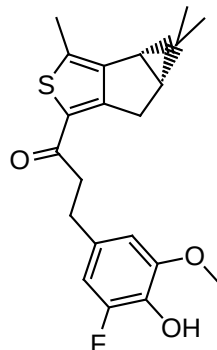
0,5%) para dar 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (170 g) como una resina amarillada; CL-EM: $t_R = 1,12$ min, $[M+1]^+ = 375,24$; RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 7,01 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,02-2,85 (m, 5H), 2,77 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,91-1,87 (m, 2H), 0,70 (s, 6H).

5 Intermediario 23

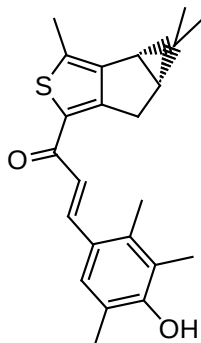


Una solución de (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pen-talen-4-il)-etanonona (440 mg, 2,0 mmol) y 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (680 mg, 4,0 mmol) en etanol (5 ml) y 5 N HCl en isopropanol (2,5 ml) se agita a ta durante 95 min y luego a 45°C durante 30 min. La mezcla se diluye con hielo/agua (100 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (40 ml), se ajusta el pH hasta pH 10 agregando NaOH ac. 2 N, y se extrae con dietil éter. El extracto orgánico se seca sobre Na₂SO₄ y el solvente se retira al vacío. El producto en bruto se purifica por HPLC prep. (Phenomenex Aqua, 75 x 30 mm ID, 10 μ m, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar 3-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (480 mg) como una resina amarilla; CL-EM: $t_R = 1,08$ min, $[M+1]^+ = 373,29$.

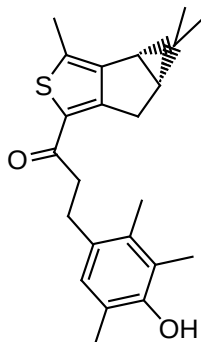
15 Intermediario 24



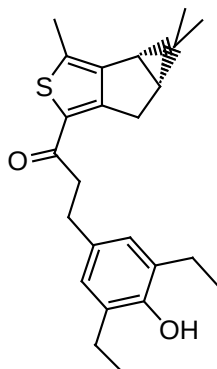
Una solución de 3-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (465 mg, 1,25 mmol) en etanol (12 ml) se trata con Pd/C (400 mg, 10% Pd) y la mezcla se agita a ta durante 36 h bajo 1 bar H₂. Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado y el producto en bruto se purifica por HPLC prep. (Phenomenex Aqua, 75 x 30 mm ID, 10 μ m, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar 3-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (210 mg) como una resina beige; CL-EM: $t_R = 1,06$ min, $[M+1]^+ = 375,22$.

Intermediario 25

Una solución de (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pen-talen-4-il)-etanona (440 mg, 2,0 mmol) y 4-hidroxi-2,3,5-trimetilbenzaldehído (660 mg, 4,0 mmol) en etanol (5 ml) y 5 N HCl en isopropanol (2,5 ml) se agita a ta durante 35 min. La mezcla se diluye con hielo/agua (60 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (20 ml), se ajusta el pH hasta pH 12 agregando NaOH ac. 2 N, y se extrae con dietil éter. El extracto orgánico se seca sobre Na₂SO₄ y el solvente se retira al vacío. El producto en bruto se purifica por HPLC prep. (Phenomenex Aqua, 75 x 30 mm ID, 10 μm, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar 3 -(4-hidroxi-2,3,5-trimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (710 mg) como un sólido marrón; CL-EM: t_R = 1,14 min, [M+1]⁺ = 367,31.

Intermediario 26

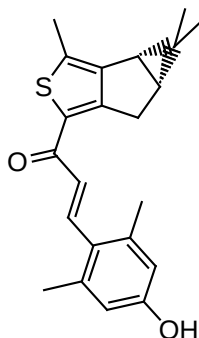
Una solución de 3-(4-hidroxi-2,3,5-trimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (372 mg, 1,01 mmol) en etanol (15 ml) se trata con Pd/C (250 mg, 10% Pd) y la mezcla se agita a ta durante 36 h bajo 1 bar de H₂. Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado para dar 3-(4-hidroxi-2,3,5-trimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (370 mg) como una resina marrón; CL-EM: t_R = 1,13 min, [M+1]⁺ = 369,29.

Intermediario 27

Una solución de (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pen-talen-4-il)-etanona (890 mg, 4,04 mmol) y 3,5-dietil-4-hidroxi-benzaldehído (900 mg, 5,05 mmol, Lit: G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usal, G. Biggio, G. Liso *J. Med. Chem.* **41** (1998) 1846-1854; G. G. Ecke, J. P. Napolitano, A. H. Bilbey, A. J. Kolka, *J. Org. Chem.* **22** (1957) 639-642) en etanol (7,5 ml) y 5 N HCl en isopropanol (2,5 ml) se

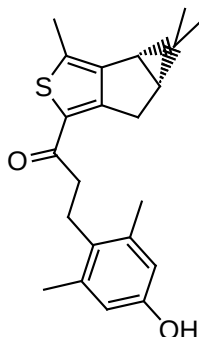
agita a ta durante 72 h. La mezcla se diluye con EA y se lava con agua. El solvente de la fase orgánica se evapora, el residuo se disuelve en etanol, se trata con Pd/C (200 mg, 10% Pd) y se agita a ta durante 18 h bajo 1,8 bar de H₂. Se filtra la mezcla, se filtra el concentrado y el producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 8:2 para dar 3-(3,5-dietil-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (1,05 g) como un aceite de color amarillo; CL-EM: t_R = 1,15 min, [M+1]⁺ = 383,25.

Intermediario 28



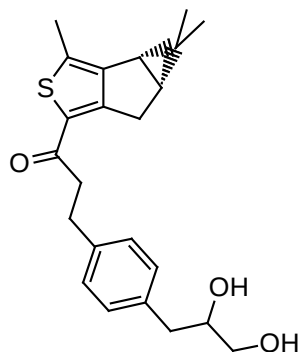
Una solución de (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanonona (606 mg, 2,75 mmol) y 2,6-dimetil-4-hidroxibenzaldehído (680 mg, 4,5 mmol) en etanol (9 ml) y 5 N HCl en isopropanol (9 ml) se agita a ta durante 60 min. La mezcla se diluye con hielo/agua (100 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (40 ml), se ajusta el pH hasta pH 10 agregando NaOH ac. 2 N, y se extrae con dietil éter. El extracto orgánico se seca sobre Na₂SO₄ y el solvente se retira al vacío para dar 3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona en bruto (930 mg) como un sólido verde oscuro; CL-EM: t_R = 1,09 min, [M+1]⁺ = 353,26.

Intermediario 29



Una solución de 3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propanona (880 mg, 2,50 mmol) en etanol (10 ml) se trata con Pd/C (400 mg, 10% Pd) y la mezcla se agita a ta durante 4 días bajo 1 bar de H₂. Se filtra la mezcla sobre celite, se evapora el filtrado y el producto en bruto se purifica por HPLC prep. (Phenomenex Aqua, 75 x 30 mm ID, 10 μm, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar 3-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (500 mg) como una resina beige; CL-EM: t_R = 1,08 min, [M+1]⁺ = 355,24; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,52 (s, 2H), 4,57 (s, 1H), 3,00-2,90 (m, 3H), 2,81-2,73 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplo 1



a) A 5°C, una solución de alilbromuro (5,64 g, 46,6 mmol) en THF (40 ml) se agrega lentamente al reactivo de Grignard recién preparado a partir de 1,4-dibromobenceno (10,0 g, 42,4 mmol) y Mg-turnings (1,13 g, 46,6 mmol) en THF. La mezcla de reacción se torna levemente tibia y se forma un precipitado fino. Luego de completar la incorporación, la suspensión se agita a ta durante 1 h antes de diluirse con dietil éter y se lava con dos porciones de HCl ac. 1 N y una porción de agua. Las soluciones de lavado se extraen dos veces con dietil éter. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 para dar 1-alil-4-bromo-benceno (5,50 g) como un aceite incoloro.

b) Una solución de 1-alil-4-bromo-benceno (2,0 g, 10,2 mmol) en acetona (60 ml) se trata con OsO₄ (52 mg, 0,20 mmol), NMO (1,44 g, 12,2 mmol) y agua (aprox. 0,3 ml). La solución translúcida se agita a ta durante 2 h, se diluye con DCM (150 ml) y se lava dos veces con ácido cítrico ac. al 10% (2x75 ml). La fase acuosa se extrae dos veces con DCM. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con EA para dar 3-(4-bromo-fenil)-propano-1,2-diol (1,41 g) como un aceite casi incoloro; CL-EM: t_R = 0,72 min; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,46-7,40 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 2H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 1H), 2,81-2,67 (m, 2H), 1,90 (s a, 2H).

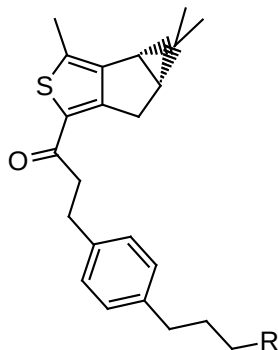
c) Una solución de 3-(4-bromo-fenil)-propano-1,2-diol (1,41 g, 6,10 mmol) y ácido p-toluensulfónico (50 mg) en DMF (10 ml), 2,2-dimetoxipropano (10 ml) se agita a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con NaHCO₃ sat. ac. (150 ml) y se extrae con dietil éter (2x200 ml). Los extractos orgánicos se lavan con agua (200 ml), se secan sobre MgSO₄ y se evaporan para dar 4-(4-bromo-bencil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano (1,57 g) como un aceite amarronado pálido; CL-EM: t_R = 1,00 min.

d) A -78°C se agrega butillitio (3,98 ml, 6,37 mmol, solución 1,6 M en hexanos) a una solución de 4-(4-bromo-bencil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano (1,57 g, 5,79 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 2 h antes de agregar DMF lentamente (2,12 g, 28,95 mmol). Se continúa agitando durante 30 min a -78°C, luego a ta durante 1 h. La mezcla se diluye con dietil éter (200 ml) y se lava con NaHCO₃ sat. ac. y agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora para dejar 4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-benzaldehído (1,29 g) como un aceite amarronado pálido; CL-EM: t_R = 0,87 min; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 9,98 (s, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 2H), 4,35 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 5,9, 8,2 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 7,0, 8,2 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 7,0, 14,1 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 5,9, 13,5 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

e) Una solución de 4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-benzaldehído (264 mg, 1,2 mmol) y (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (220 mg, 1,0 mmol) en etanol (5 ml) y HCl aprox. 6 N en isopropanol se agita a ta durante 18 h, luego a 50°C durante 4 h. Se diluye la solución de color verde oscuro con agua y se extrae tres veces con EA. Los extractos orgánicos se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 1:4 para dar 3-[4-((2S/R)-2,3-dihidroxi-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propanona (230 mg) como un aceite de color amarillo; CL-EM: t_R = 0,99 min, [M+1]⁺ = 383,31.

f) Una mezcla de 3-[4-((2S/R)-2,3-dihidroxi-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propanona (230 mg, 0,60 mmol) y Pd/C (40 mg, 10% Pd) en etanol (5 ml) y THF (5 ml) se agita a ta durante 5 h bajo H₂ (1,5 bar). Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado y el producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 1:4 seguido de HPLC prep. para dar 3-[4-((2S/R)-2,3-dihidroxi-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (60 mg) como una resina amarillo pálido; CL-EM: t_R = 0,99 min, [M+1]⁺ = 385,29; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,22-7,10 (m, 4H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 2,9, 10,6 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 7,0, 11,1 Hz, 1H), 3,05-2,90 (m, 6H), 2,82-2,67 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,00 (s a, 1H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplos 2 a 11



a) Una mezcla de ácido 4-formil cinámico (2,82 g, 16,0 mmol) y Pd/C (350 mg, 10% Pd) en etanol (120 ml) y DIPEA (3 ml) se agita a ta durante 2 h bajo 1,0 bar H₂. La mezcla de reacción se filtra y se evapora el filtrado para dar ácido 3-(4-hidroximetil-fenil)-propiónico (2,18 g) como un aceite incoloro; CL-EM: t_R = 0,62 min.

b) A una suspensión de LiAlH₄ (155 mg, 4,0 mmol) en THF (25 ml) una solución de ácido 3-(4-hidroximetil-fenil)-propiónico (720 mg, 4,0 mmol) en THF (20 ml) se agrega dentro de un lapso de 2 min. La mezcla resultante se agita a 70°C durante 80 min antes de tratarla con solución sat. ac. de NH₄Cl (10 ml). La suspensión se filtra sobre celite, el filtrado se diluye con agua (200 ml) y se extrae con dietil éter (2x75 ml) seguido de EA (2x75 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan para dejar 3-(4-hidroximetil-fenil)-propan-1-ol (0,51 g) como un aceite incoloro; t_R = 0,61 min.

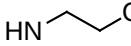
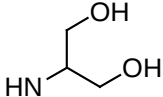
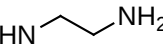
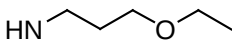
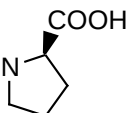
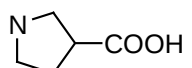
c) Una solución de 3-(4-hidroximetil-fenil)-propan-1-ol (500 mg, 3 mmol) en etanol (40 ml) se trata con MnO₂. La suspensión se agita a 80°C durante 5 h antes de filtrar y evaporar para dar 4-(3-hidroxi-propil)-benzaldehído (470 mg) como un aceite amarillado; CL-EM: t_R = 0,71 min; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 9,97 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,97-1,85 (m, 2H).

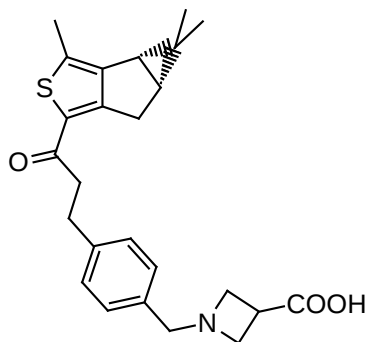
d) Una solución de 4-(3-hidroxi-propil)-benzaldehído (713 mg, 4,0 mmol), (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (440 mg, 2,0 mmol), KOH (2,8 g, 50 mmol) en metanol (35 ml) se agita a 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se acidifica agregando HCl ac. 2 N. La mezcla se extrae dos veces con DCM, los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan. El producto en bruto se purifica por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 30x75mm, 10 hasta 95 % acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar 3-[4-(3-hidroxi-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (250 mg) como un aceite amarillo pálido; CL-EM: t_R = 1,10 min, [M+1]⁺ = 367,21.

e) Una mezcla de 3-[4-(3-hidroxi-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (183 mg, 0,50 mmol), Pd/C (200 mg, 10% Pd) en etanol se agita a ta bajo 1 atm H₂. La mezcla de reacción se filtra y se evapora el filtrado para dar 3-[4-(3-hidroxi-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (150 mg) como un aceite amarillo pálido; CL-EM: t_R = 1,09 min, [M+1]⁺ = 369,10.

f) Una solución de 3-[4-(3-hidroxi-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (147 mg, 0,40 mmol), DIPEA (0,11 ml, 0,642 mmol) en DCM (5 ml) se trata con cloruro de metansulfonilo (40 µl, 0,481 mmol) a 0°C. La solución se agita a 0°C durante 30 min, luego a ta durante 1 h antes de diluirse con DCM y se lava con solución ac. 0,1 N de NaOH, seguido de solución de ácido cítrico ac. al 10%. La fase orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ y se evaporan para dar 3-[4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil]-propil éster del ácido metansulfónico (176 mg) como un aceite incoloro; CL-EM: t_R = 1,14 min, [M+1]⁺ = 447,25.

g) Una solución de 3-[4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil]-propil éster (5 mg, 11 µmol), DIPEA (12 µl, 11 µmol) y la amina apropiada (56 µmol) en DMF (0,5 ml) se agita a 75°C durante 7 h. En el caso de los Ejemplos 10 y 11 se agrega agua (0,25 ml) y DMSO (0,5 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se diluye con ácido acético (0,2 ml) y luego se purifica por HPLC prep. (Waters Symmetry C18 19x50 mm 5 µm, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar los productos deseados como liofilizados incoloros.

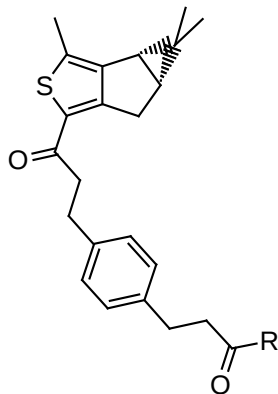
Ejemplo	R	Escala (μ mol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
2	NH ₂	11	0,89	368,30
3	NH-CH ₃	11	0,90	382,29
4	NH-CH ₂ CH ₃	11	0,92	396,38
5	N(CH ₃) ₂	11	0,91	396,36
6		11	0,89	412,40
7		11	0,87	442,43
8		11	0,79	411,33
9		11	0,96	454,43
10		11	0,95	466,40
11		11	0,91	466,38

Ejemplo 12

- 5 a) Una solución de (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (600 mg, 2,72 mmol) y tereftaldehído (913 mg, 6,81 mmol) en etanol (10 ml) y HCl aprox. 6 N en isopropanol (6 ml) se agita a ta durante 16 h. Se agrega HCl 6 N en isopropanol adicional (5 ml) y se continúa la agitación de la solución oscura a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se diluye con dietil éter (150 ml) y se lava con solución sat. ac. de NaHCO₃ seguido de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evaporan. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 para dar 4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenil]-benzaldehído (336 mg) como un polvo amarillo; CL-EM: t_R = 1,14 min, $[M+1]^+$ = 337,29; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 10,04 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,80-7,71 (m, 3H), 7,30 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 5,9, 18,8 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).
- 10 b) Una suspensión de 4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenil]-benzaldehído (50 mg, 0,15 mmol), ácido azetidin-3-carboxílico (19 mg, 0,19 mmol) y NaHB(OAc)₃ (94 mg, 0,45 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agita a ta durante 4 h antes de agregar metanol (1 ml). La solución translúcida se agita durante 5 min, diluido con agua y se extrae cuatro veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. La resina obtenida se disuelve en etanol (5 ml) y THF (5 ml) y se trata con una suspensión de Pd/C (20 mg, 10% Pd) en etanol (2 ml). La mezcla se agita a ta durante 22 h bajo 1,5 bar H₂. La mezcla de reacción se filtra y se evapora el filtrado. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre placas para TLC prep. (DCM que contiene 20% de metanol) para dar ácido 1-{4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-bencil}- azetidin-3-carboxílico (24 mg) como una espuma color beige; CL-EM: t_R = 0,87 min, $[M+1]^+$ = 424,24; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,30-7,16 (m, 4H), 4,02-3,70 (m a, 7H),
- 15
- 20

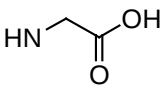
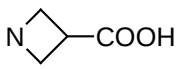
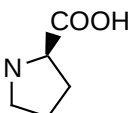
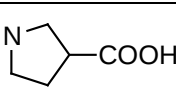
3,28-3,18 (m, 1H), 3,04-2,90 (m, 3H), 2,76 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,10 8s, 3H), 0,68 (s, 3H).

Ejemplos 13 a 23

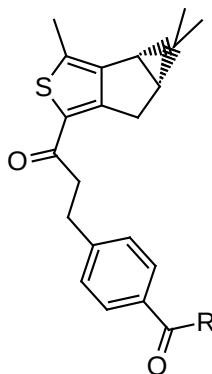


- 5 a) Una solución de ácido 3-(4-hidroximetil-fenil)-propiónico (720 mg, 4,0 mmol, Ejemplo 2a) en etanol (20 ml) se trata con MnO_2 (350 mg, 4,0 mmol) y la suspensión resultante se agita a 80°C durante 18 h. Se agrega otra porción de MnO_2 (500 mg, 5,7 mmol) y se continúa agitando a 80°C durante 2 días. Se filtra la mezcla y se evapora el filtrado para dar ácido 3-(4-formil-fenil)-propiónico (500 mg) como un sólido marrón; CL-EM: $t_R = 0,72$ min.
- 10 b) Una solución de ácido 3-(4-formil-fenil)-propiónico (142 mg, 0,80 mmol), (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (176 mg, 0,80 mmol), KOH (2,8 g, 50 mmol) en metanol (25 ml) se agita a 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con agua (400 ml) y se acidifica agregando HCl ac. 2 N. La mezcla se extrae dos veces con DCM, los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan. El producto en bruto se purifica por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 30x75mm, 10 hasta 95 % acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar ácido 3-{4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenil]-fenil}-propiónico (125 mg) como una resina amarilla; CL-EM: $t_R = 1,07$ min, $[\text{M}+1]^+ = 381,18$.
- 15 c) Una mezcla de ácido 3-{4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenil]-fenil}-propiónico (121 mg, 0,32 mmol), Pd/C (40 mg, 10% Pd) en etanol (8 ml) se agita a ta bajo 1 bar de H_2 . La mezcla de reacción se filtra, se evapora el filtrado para dar ácido 3-{4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-propiónico (120 mg) como un aceite amarillo pálido; CL-EM: $t_R = 1,07$ min, $[\text{M}+1]^+ = 383,17$.
- 20 d) Una solución de ácido 3-{4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-propiónico (5 mg, 12 μmol), TBTU (4 mg, 12 μmol) y DIPEA (8 μl , 60 μmol) en DMF (0,5 ml) se trata con la amina apropiada (30 μmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 7 h antes de diluirse con ácido acético (0,2 ml) y luego se purifica por HPLC prep. (Waters Xterra MS18, 50 x 20 mm ID, 5 μm , 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar los productos deseados como liofilizados incoloros.
- 25

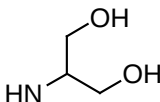
Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[\text{M}+1]^+$
13	NH_2	12	1,05	382,32
14	NH-CH_3	12	1,08	396,31
15	$\text{NH-CH}_2\text{CH}_3$	12	1,10	410,32
16	$\text{N(CH}_3)_2$	12	1,12	410,25
17	$\text{HN-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	12	1,00	426,30
18	$\text{HN-CH(CH}_2\text{OH)-CH}_2\text{OH}$	12	0,94	458,38
19	$\text{HN-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	12	1,11	468,35

(cont.)				
20		12	1,00	440,37
21		12	1,01	466,32
22		12	1,04	480,37
23		12	1,03	480,37

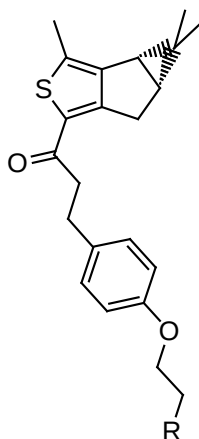
Ejemplos 24 a 33



- 5 a) Una solución de ácido 4-formil-benzoico (1,04 g mg, 6,93 mmol), (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (850 mg, 3,86 mmol), NaOMe (4,17 g, 77,2 mmol) en metanol (30 ml) se agita a 65°C durante 2 h. Otra porción de ácido 4-formil-benzoico (400 mg, 2,66 mmol) se agrega y se continúa agitando a 65°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con diel éter (200 ml) y se lava con solución ac. de ácido cítrico al 5% seguido de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con DCM que contiene 2-7% metanol, seguido de cristalización a partir de metanol:agua 1:1 para dar ácido 4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenil]-benzoico (780 mg) como un polvo beige amarillo; CL-EM: t_R = 1,06 min, [M+1]⁺ = 353,03; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 15,8 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 5,9, 18,8 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).
- 10 b) Una mezcla de ácido 4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenil]-benzoico (780 mg, 2,21 mmol), Pd/C (250 mg, 10% Pd) en etanol (50 ml) y THF (10 ml) se agita a ta durante 2 h bajo 1,5 bar H₂. La mezcla de reacción se filtra, se evapora el filtrado y el producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con EA para dar ácido 4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-benzoico (751 mg) como una espuma incolora; CL-EM: t_R = 1,04 min, [M+1]⁺ = 355,08; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 7,6 Hz, 2H), 3,12-2,90 (m, 5H), 2,77 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).
- 15 c) Una solución de ácido 4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-benzoico (5 mg, 15 μmol), TBTU (5 mg, 15 μmol) y DIPEA (6 μl, 45 μmol) se trata con la amina apropiada (30 μmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 7 h antes de diluirse con ácido acético (0,2 ml) y luego se purifica por HPLC prep. (Waters Xterra MS18, 50 x 20 mm ID, 5 μm, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar los productos deseados como liofilizados incoloros.
- 20
- 25

Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
24	NH_2	15	1,03	354,22
25	NH-CH_3	15	1,06	368,15
26	$\text{NH-CH}_2\text{CH}_3$	15	1,07	382,14
27	$\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	15	1,10	396,12
28	$\text{NH-CH}(\text{CH}_3)_2$	15	1,09	396,18
29	$\text{HN-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	15	0,97	398,13
30		15	0,92	428,23
31	$\text{HN-CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	15	0,83	397,14
32	$\text{HN-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	15	1,09	440,25
33	$\text{HN-CH}_2\text{COOH}$	15	0,97	412,16

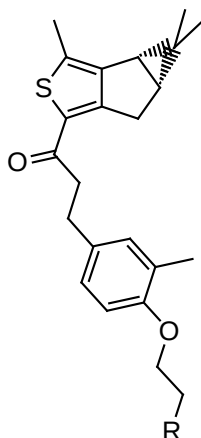
Ejemplos 34 a 36



- 5 Una solución de 3-(4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopro[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (6,5 mg, 20 μmol , Intermediario de síntesis 2) en isopropanol (0,8 ml) y NaOH ac. 2 N (0,25 ml) se trata con el agente de alquilación apropiado (4 eq. como cloruro, bromuro o metan sulfonato). La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 5 h antes de purificar por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19x50mm 5 μm , 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar el producto deseado como liofilizado incoloro en forma de una sal de ácido fórmico.

Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
34	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	20	0,90	398,22
35		20	0,92	424,22
36		20	0,90	440,29

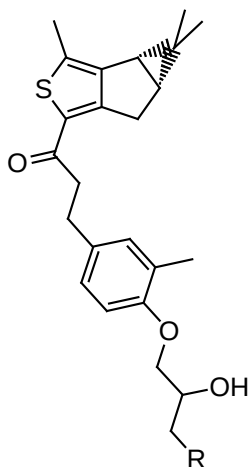
Ejemplos 37 a 39



5 Una solución de 3-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (6,8 mg, 20 μ mol, Intermediario de síntesis 4) en isopropanol (0,8 ml) y NaOH ac. 2 N (0,25 ml) se trata con el agente de alquilación apropiado (4 eq. como cloruro, bromuro o metan sulfonato). La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 5 h antes de purificar por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19x50mm 5 μ m, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar el producto deseado como liofilizado incoloro en forma de una sal de ácido fórmico.

Ejemplo	R	Escala (μ mol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
37	$N(CH_3)_2$	20	0,92	412,18
38		20	0,94	438,25
39		20	0,92	454,33

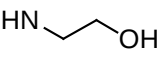
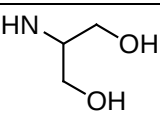
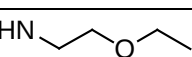
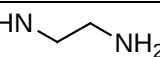
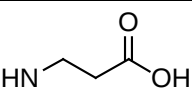
10 Ejemplos 40 a 48



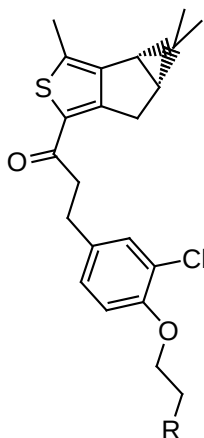
15 a) Una solución de 3-(4-hidroxi-3-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (179 mg, 0,525 mmol, Intermediario de síntesis 4) en isopropanol (10 ml) y NaOH ac. 3 N (4 ml) se trata con epíclorohidrina (197 mg, 1,58 mmol). La mezcla de reacción se agita a 70 durante 1,5 h. La mezcla se diluye con ácido acético (0,3 ml) y el solvente se retira bajo presión reducida. El residuo se purifica por HPLC prep. (Waters Xterra MS18, 75 x 30 mm ID, 10 μ m, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar 3-(3-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-

tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (68 mg) como un aceite marrón pálido; CL-EM: $t_R = 1,15$ min, $[M+1]^+ = 397,27$.

- 5 b) Una solución de 3-(3-metil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (6 mg, 15 μ mol) en etanol (1 ml) se trata con la amina apropiada (~4 eq.). Si la amina en forma adicional contiene un grupo funcional ácido carboxílico, se agrega agua (500 μ l) y DIPEA (20 μ l) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a 85°C durante 5 h antes de purificar por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19x50mm 5 μ m, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar los productos deseados como resinas incoloras a amarillo pálido.

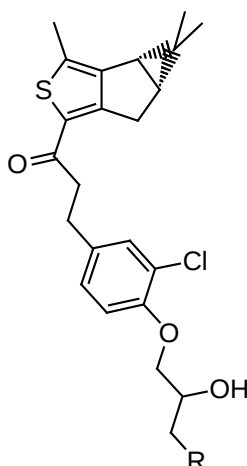
Ejemplo	R	Escala (μ mol)	CL-EM t_R (min) $[M+H]^+$	
40	NH ₂	15	0,88	414,31
41	NHCH ₃	15	0,90	428,33
42	NHCH ₂ CH ₃	15	0,92	442,47
43	NHCH(CH ₃) ₂	15	0,93	456,39
44	HN 	15	0,89	458,25
45	HN 	15	0,88	488,43
46	HN 	15	0,96	500,45
47	HN 	15	0,81	457,41
48	HN 	15	0,90	486,41

10 Ejemplos 49 a 51



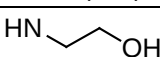
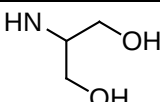
- 15 Una solución de 3-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (7,2 mg, 20 μ mol, Intermediario de síntesis 6) en isopropanol (0,8 ml) y NaOH ac. 2 N (0,25 ml) se trata con el agente de alquilación apropiado (4 eq. como cloruro, bromuro o metan sulfonato). La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 5 h antes de purificar por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19x50mm 5 μ m, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua ácido fórmico al 0,5%) para dar el producto deseado como liofilizado incoloro en forma de una sal de ácido fórmico.

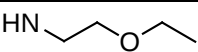
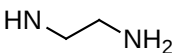
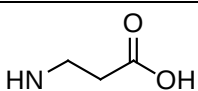
Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
49	$N(\text{CH}_3)_2$	20	0,92	432,20
50		20	0,94	458,15
51		20	0,92	474,15

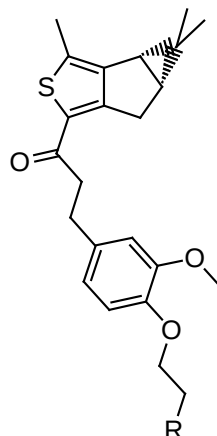
Ejemplos 52 a 60

5 a) Una solución de 3-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (139 mg, 0,385 mmol, Intermediario de síntesis 6) en isopropanol (4 ml) y NaOH ac. 3 N (1,7 ml) se trata con epiclorohidrina (110 mg, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 18 h. La mezcla se diluye con ácido acético (0,3 ml) y el solvente se retira bajo presión reducida. El residuo se purifica por HPLC prep. (Waters Xterra MS18, 75 x 30 mm ID, 10 μm , 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar 3-(3-cloro-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (39 mg) como un aceite amarillo pálido; CL-EM: t_R = 1,15 min, $[M+1]^+$ = 417,21.

15 b) A una solución de 3-(3-cloro-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (6 mg, 15 μmol) en etanol (1 ml) se trata con la amina apropiada (~4 eq.). Si la amina en forma adicional contiene un grupo funcional ácido carboxílico, se agrega agua (500 μl) y DIPEA (20 μl) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a 85°C durante 5 h antes de purificar por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19x50mm 5 μm , 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar los productos deseados como resinas incoloras a amarillo pálido.

Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
52	NH_2	15	0,89	434,23
53	NHCH_3	15	0,90	448,29
54	NHCH_2CH_3	15	0,92	462,39
55	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	15	0,93	476,43
56		15	0,89	478,35
57		15	0,88	508,46

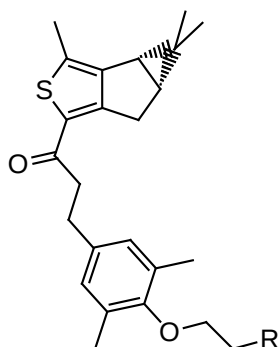
58		15	0,96	520,44
59		15	0,81	477,39
60		15	0,90	506,30

Ejemplos 61 a 63

5 Una solución de 3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (7,1 mg, 20 μ mol, Intermediario de síntesis 8) en isopropanol (0,8 ml) y NaOH ac. 2 N (0,25 ml) se trata con el agente de alquilación apropiado (4 eq. como cloruro, bromuro o metan sulfonato). La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 5 h antes de purificar por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19x50mm 5 μ m, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar el producto deseado como liofilizado incoloro en forma de una sal de ácido fórmico.

Ejemplo	R	Escala (μ mol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
61	$N(CH_3)_2$	20	0,90	428,28
62		20	0,92	454,38
63		20	0,90	470,25

10

Ejemplos 64 a 80

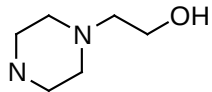
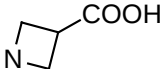
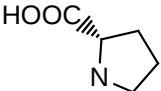
a) Una solución de 3-(3,5-dimetil-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (3,00 g, 8,46 mmol, Intermediario de síntesis 10) en isopropanol (80 ml) y

NaOH ac. 2 N (30 ml) se trata con 2-bromoetanol (2,11 g, 16,9 mmol). La mezcla de reacción de color rojo oscuro se agita a 70°C durante 5,5 h. El solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se disuelve en EA y se lava dos veces con agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 y se evapora. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 1:1 para dar 3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (1,57 g) como un aceite de color naranja; CL-EM: $t_R = 1,09$ min, $[M+1]^+ = 399,35$.

b) A una solución de 3-[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (1,55 g, 3,89 mmol) en DCM (60 ml) y DIPEA (1,07 ml, 6,22 mmol) se agrega cloruro de metansulfonilo (0,362 ml, 4,67 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 min. Otra porción de cloruro de metansulfonilo (0,362 ml, 4,67 mmol) se agrega y se continúa agitando durante 30 min. La mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con NaOH ac. 0,1 N seguido de solución de ácido cítrico ac. al 10%, se secan sobre MgSO_4 y se evaporan para dar 2-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-etil éster del ácido metansulfónico (1,57 g) como resina naranja; CL-EM: $t_R = 1,14$ min, $[M+1]^+ = 477,35$; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,86 (s, 2H), 4,57-4,50 (m, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,10 8s, 3H), 3,03-2,85 (m, 5H), 2,79 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 8s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

c) Una solución de 2-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-etil éster del ácido metansulfónico en DMF, etanol, o isopropanol se trata con la amina apropiada (~4 eq.). Si la amina en forma adicional contiene un grupo funcional ácido carboxílico, se agrega agua y DIPEA a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a 65 hasta 75°C durante 4 a 48 h antes de purificar por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19x50mm 5 μm , 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%, o Zorbax SB-AQ, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%). Los compuestos purificados bajo condiciones de HPLC ácidas se extraen con EA de las respectivas fracciones de HPLC, se evaporan y se secan con alto vacío.

Ejemplo	R	Escala (μmol)	Aspecto	CL-EM	
				t_R (min)	$[M+H]^+$
64	NH_2	525	aceite amarillo	0,89	398,14
65	NHCH_3	525	aceite amarillo pálido	0,91	412,29
66	NHCH_2CH_3	14	líoilizado incoloro	0,93	426,19
67	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	14	líoilizado incoloro	0,95	440,22
68	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	14	líoilizado incoloro	0,95	440,22
69	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	14	líoilizado incoloro	0,93	426,18
70	$\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	525	espuma incolora	0,90	442,19
71		525	espuma beige	0,89	472,23
72	$\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	14	líoilizado incoloro	0,97	484,27
73	$\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	50	líoilizado incoloro	0,91	456,34
74	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	50	líoilizado incoloro	0,93	470,40
75		225	aceite beige	0,95	452,23
76		50	líoilizado incoloro	0,93	468,37
77		50	líoilizado incoloro	0,83	467,34

Ejemplo	R	Escala (μ mol)	Aspecto	CL-EM	
				t_R (min)	$[M+H]^+$
78		14	líoofilizado incoloro	0,86	511,30
79		14	líoofilizado incoloro	0,92	482,20
80		14	líoofilizado incoloro	0,96	496,25

Ejemplo 64

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 6,85 (s, 2H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,07 (s a, 1H), 3,03-2,84 (m, 7H), 2,79 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

5 **Ejemplo 65** (como sal de formiato)

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 8,46 (s 1H), 6,85 (s, 2H), 4,25 (s a, 3H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,24-3,16 (m, 2H), 3,03-2,84 (m, 5H), 2,78 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplo 70 (como sal de formiato)

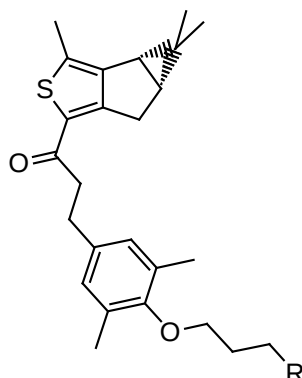
10 RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 8,49 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 5,58 (s a, 3H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,94-3,86 (m, 2H), 3,34-3,25 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 2H), 3,03-2,84 (m, 5H), 2,78 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplo 71

15 RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 6,84 (s, 2H), 4,87 (s a, 3H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,92-3,75 (m, 4H), 3,33-3,27 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,03-2,84 (m, 5H), 2,78 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplo 75

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 6,84 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,04-2,85 (m, 7H), 2,79 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,66-2,59 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplos 81 a 98

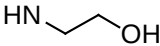
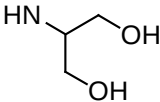
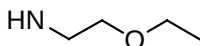
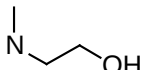
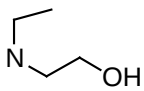
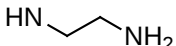
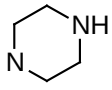
20 a) Una solución de 3-(3,5-dimetil-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (3,00 g, 8,46 mmol, Intermediario de síntesis 10) en isopropanol (80 ml) y NaOH ac. 2 N (30 ml) se trata con 3-bromopropanol (2,35 g, 16,9 mmol). La mezcla de reacción de color rojo oscuro se agita a 70°C durante 5 h. El solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se disuelve en EA y se lava dos veces con agua. Se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evaporan. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 1:1 para dar 3-[4-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (2,55 g) como un aceite de color amarillo;

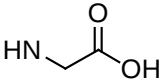
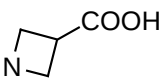
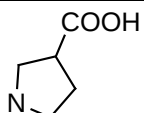
25

CL-EM: $t_R = 1,10$ min, $[M+1]^+ = 413,33$; RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 6,87 (s, 2H), 3,99-3,90 (m, 4H), 3,04-2,85 (m, 5H), 2,81 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).

- 5 b) A una solución de 3-[4-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (2,00 g, 4,85 mmol) en DCM (60 ml) y DIPEA (1,33 ml, 7,76 mmol) se agrega cloruro de metansulfonilo (0,452 ml, 5,82 μ mol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 min. Otra porción de cloruro de metansulfonilo (0,452 ml, 5,82 mmol) se agrega y se continúa agitando durante 30 min. La mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con NaOH ac. 0,1 N seguido de solución de ácido cítrico ac. al 10%, se secan sobre $MgSO_4$ y se evaporan para dar 3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-propil éster del ácido metansulfónico (2,38 g) como un
10 aceite marrón; CL-EM: $t_R = 1,15$ min, $[M+1]^+ = 491,34$.

- 15 c) Una solución de 3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-propil éster del ácido metansulfónico en DMF, metanol, etanol, o isopropanol se trata con la amina apropiada (~4 eq.). Si la amina en forma adicional contiene un grupo funcional ácido carboxílico, se agrega agua y DIPEA a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a 65 a 75°C durante 4 hasta 48 h antes de purificar por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19x50mm 5 μ m, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene amoníaco sat. ac. al 0,5%, o Zorbax SB-AQ, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) o por CC sobre gel de sílice eluyendo con DCM que contiene 10-25% metanol. Para evitar la formación de sales, algunos de los compuestos purificados bajo condiciones de HPLC ácidas se extraen con EA de las respectivas fracciones de HPLC, se evaporan y se secan con alto vacío.

Ejemplo	R	Escala (μ mol)	Aspecto	CL-EM	
				t_R (min)	$[M+H]^+$
81	NH ₂	500	aceite amarillo	0,90	412,39
82	NHCH ₃	500	aceite amarillo pálido	0,93	426,25
83	NHCH ₂ CH ₃	13	lío-filizado incoloro	0,94	440,33
84	NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	13	lío-filizado incoloro	0,96	454,32
85	NHCH(CH ₃) ₂	13	lío-filizado incoloro	0,95	454,28
86	N(CH ₃) ₂	13	lío-filizado incoloro	0,93	440,29
87		1223	aceite amarillo pálido	0,90	456,31
88		20	lío-filizado incoloro	0,90	486,36
89		13	lío-filizado incoloro	0,97	498,33
90		50	lío-filizado incoloro	0,92	470,39
91		50	lío-filizado incoloro	0,93	484,40
92		13	lío-filizado incoloro	0,81	455,29
93		13	lío-filizado incoloro	0,96	466,34
94		50	lío-filizado incoloro	0,95	482,40
95		50	lío-filizado incoloro	0,83	481,40

Ejemplo	R	Escala (μmol)	Aspecto	CL-EM	
				t_R (min)	$[M+H]^+$
96		13	líoilizado incoloro	0,91	470,29
97		20	líoilizado incoloro	0,93	496,30
98		13	líoilizado incoloro	0,93	510,19

Ejemplo 81

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,01 (s a, 2H), 6,84 (s, 2H), 3,86 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,02-2,84 (m, 5H), 2,78 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

5 Ejemplo 82

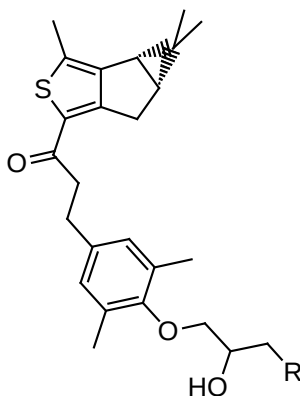
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,84 (s, 2H), 3,81 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,03-2,84 (m, 7H), 2,79 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,55 8s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,22 8s, 6H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,11 8s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplo 87

10 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 3,81 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,04-2,75 (m, 10 H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,98 (p, J = 6,4 Hz, 2H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,82 (s a, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplo 92 (como sal de formiato a la mitad)

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,37 (s, 2H), 7,60 (s a, 5H), 6,80 (s, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,04-2,74 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 5H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

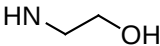
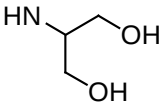
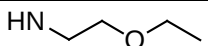
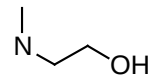
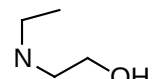
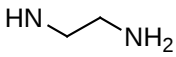
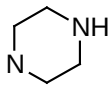
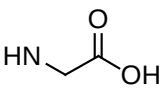
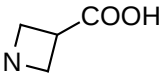
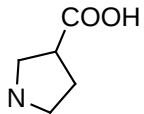
Ejemplos 99 a 117

15 a) Una solución de 3-(3,5-dimetil-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (2,00 g, 5,64 mmol, Intermediario de síntesis 10) en isopropanol (20 ml) y NaOH ac. 3 N (12 ml) se trata con epiclorohidrina (2,12 g, 16,92 mmol). La mezcla de reacción de color rojo oscuro se agita a ta durante 18 h. La mezcla se diluye con dietil éter (250 ml) y se lava con NaHCO_3 sat. ac. seguido de
20 agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 y se evaporan. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 para dar 3-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (1,72 g, mezcla de diaestereoisómeros) como un aceite amarillo pálido; CL-EM: t_R = 1,16 min, $[M+1]^+$ = 411,17; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,77-3,69 (s, 1H), 3,52-3,44 y 3,38-3,32 (2m, 1H), 3,05-2,84 (m, 6H), 2,79 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).
25

b) Una solución de 3-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona en DMF, metanol, etanol, o isopropanol se trata con la amina apropiada (~4 eq.). Si la amina en forma adicional contiene un grupo funcional ácido carboxílico, se agrega agua y DIPEA a la

mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a 65 a 75°C durante 2 a 24 h antes de purificar por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19x50mm 5µm, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene amóaco sat. ac. al 0,5%, o Zorbax SB-AQ, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) o por CC sobre gel de sílice eluyendo con DCM que contiene 10-25% metanol. Para evitar la formación de sales, algunos de los compuestos purificados bajo condiciones de HPLC ácidas se extraen con EA de las respectivas fracciones de HPLC, se evaporan y se secan con alto vacío.

5

Ejemplo	R	Escala (µmol)	Aspecto	CL-EM	
				t _R (min)	[M+H] ⁺
99	NH ₂	731	espuma amarillo pálido	0,88	428,18
100	NHCH ₃	488	espuma amarillo pálido	0,89	442,21
101	NHCH ₂ CH ₃	10	líoilizado incoloro	0,91	456,31
102	NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	10	líoilizado incoloro	0,93	470,34
103	NHCH(CH ₃) ₂	10	líoilizado incoloro	0,93	470,31
104	N(CH ₃) ₂	10	líoilizado incoloro	0,91	456,29
105	N(CH ₂ CH ₃) ₂	15	líoilizado incoloro	0,94	484,41
106		488	espuma pegajosa incolora	0,87	472,21
107		585	polvo blanco	0,87	502,32
108		10	líoilizado incoloro	0,95	514,25
109		50	líoilizado incoloro	0,88	486,39
110		50	líoilizado incoloro	0,91	500,14
111		585	espuma amarillo pálido	0,80	471,35
112		10	líoilizado incoloro	0,93	482,27
113		50	líoilizado incoloro	0,91	498,38
114		50	líoilizado incoloro	0,82	497,41
115		600	polvo blanco	0,89	486,32
116		731	espuma incolora	0,90	512,25
117		10	líoilizado incoloro	0,90	526,35

Ejemplo 99

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,79 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,95 (s a, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplo 100

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 4,14-4,06 (m, 1H), 3,77 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,02-2,75 (m, 8H), 2,54 (s a, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplo 106

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 4,14-4,06 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,03-2,80 (m, 10 H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,16 (s a, 3H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

10 **Ejemplo 107**

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 4,15-4,07 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 4H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,04-2,75 (m, 9H), 2,55 (s a, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplo 111

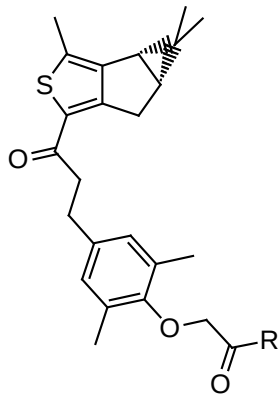
- 15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,85 (s, 2H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,02-2,71 (m, 12H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,95 (s a, 4H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplo 115

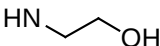
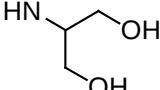
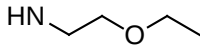
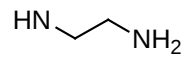
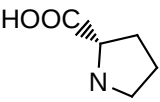
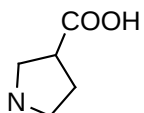
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,78 (s, 2H), 4,48-4,42 (m, 1H), 3,80-3,63 (m, 4H), 3,36-3,25 (m, 2H), 3,00-2,74 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

Ejemplo 116

- 20 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,84 (s, 2H), 4,64 (s a, 1H), 4,50 (s a, 2H), 4,15-3,95 (m, 2H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,30-3,15 (m, 2H), 3,02-2,84 (m, 7H), 2,79 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

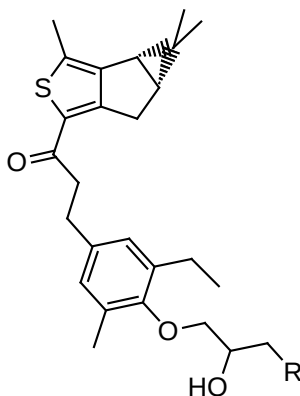
Ejemplos 118 a 127

- 25 a) Una solución de 3-(3,5-dimetil-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (350 mg, 0,988 mmol, Intermediario de síntesis 10) en isopropanol (5 ml) y NaOH ac. 3 N (1,5 ml) se trata con ácido bromoacético (274 mg, 1,98 mmol). La mezcla de reacción de color rojo oscuro se agita a 70°C. Luego de 1, 2, 3 y 18 h se agrega una porción adicional de ácido bromoacético (274 mg, 1,98 mmol) y 3N ac. NaOH (1,5 ml) y se continúa agitando durante 2 h luego de la última incorporación. La mezcla de reacción se diluye con EA, y se lava con HCl ac. 1 N. La fase acuosa se extrae con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 y se evaporan. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre placas para TLC prep. con DCM que contiene 10% de metanol para dar ácido {2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-acético (60 mg) como un aceite amarillo pálido; CL-EM: $t_R = 1,07$ min, $[\text{M}+1]^+ = 413,23$.
- 30
- 35 b) Una solución de ácido {2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-acético en DMF se trata con TBTU (1 eq.), DIPEA (4 eq.) y la amina apropiada (2,5 eq.). La mezcla de reacción se agita a ta durante 2 h antes de separarse por HPLC prep. (Waters Xterra MS18, 50 x 20 mm ID, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%).

Ejemplo	R	Escala (μ mol)	Aspecto	CL-EM	
				t_R (min)	$[M+H]^+$
118	NH ₂	170	resina amarilla	1,09	412,24
119	NHCH ₃	12	aceite incoloro	1,15	426,30
120	NHCH ₂ CH ₃	12	aceite incoloro	1,17	440,33
121	N(CH ₃) ₂	12	aceite incoloro	1,11	440,32
122		12	aceite incoloro	1,06	456,32
123		12	aceite incoloro	1,00	486,31
124		12	aceite incoloro	1,19	498,40
125		12	líoilizado incoloro	0,89	455,32
126		12	líoilizado incoloro	1,05	510,24
127		12	líoilizado incoloro	1,03	510,25

Ejemplo 118

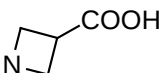
5 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,88 8s, 2H), 6,85 (s a, 1H), 5,77 (s a, 1H), 4,26 (s, 2H); 3,04-2,75 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplos 128 a 133

10 a) Una solución de 3-(3-etil-4-hidroxi-5-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (600 mg, 1,63 mmol, Intermediario de síntesis 12) en isopropanol (5 ml) y NaOH ac. 3 N (2 ml) se trata con epíclorohidrina (366 mg, 3,95 mmol). La mezcla de reacción de color rojo oscuro se agita a ta durante 18 h. La mezcla se diluye con EA y se lava con agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evaporan. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 para dar 3-(3-etil-5-metoxi-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (524 mg, mezcla de diaestereoisómeros) como un aceite amarillo pálido; CL-EM: t_R = 1,18 min, $[M+1]^+$ = 425,26; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,89-6,85 (m, 2H), 4,00(dd, J = 2,9, 11,1 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 5,9, 11,1 Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,37-3,32 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 5H), 2,78 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,64 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,26 8s, 3H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

15

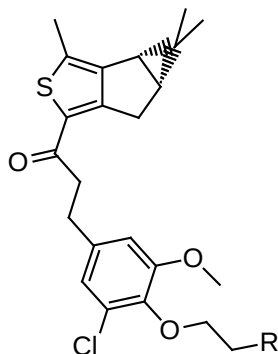
b) Una solución de 3-(3-etil-5-metoxi-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona en metanol o etanol se trata con la amina apropiada (~4 eq.). Si la amina en forma adicional contiene un grupo funcional ácido carboxílico, agua y DIPEA (1 eq.) se agrega a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 18 h antes de purificar por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19x50mm 5µm, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene amoníaco sat. ac. al 0,5%, o Zorbax SB -AQ, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) o por cromatografía sobre placas de TLC preparativas con DCM que contiene 10-25% metanol. Para evitar la formación de sales, algunos de los compuestos purificados bajo condiciones de HPLC ácidas se extraen con EA de las respectivas fracciones de HPLC, se evaporan y se secan con alto vacío.

Ejemplo	R	Escala (µmol)	Aspecto	CL-EM	
				t _R (min)	[M+H] ⁺
128	NH ₂	118	aceite incoloro	0,89	442,31
129	NHCH ₃	118	aceite incoloro	0,90	456,46
130	HNCH ₂ CH ₂ OH	118	aceite incoloro	0,90	486,30
131	HNCH ₂ CH ₂ NH ₂	118	aceite incoloro	0,81	485,33
132	HNCH ₂ CH ₂ COOH	118	sólido incoloro	0,90	500,28
133		118	aceite incoloro	0,95	526,34

Ejemplo 133

RMN de ¹H (D₆-DMSO): δ 8,32 (s a, 1H), 6,91-6,87 (m, 2H), 4,44-4,35 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,51-3,25 (m, 5H), 3,04-2,93 (m, 3H), 2,80-2,70 (m, 3H), 2,55 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,65 (s, 3H).

Ejemplos 134 a 149

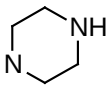
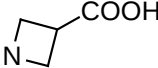
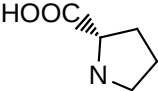
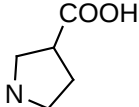


a) Una solución de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (1,00 g, 2,56 mmol, Intermediario de síntesis 14) en isopropanol (30 ml) y NaOH ac. 2 N (10 ml) se trata con 2-bromoetanol (639 mg, 5,12 mmol). La mezcla de reacción de color rojo oscuro se agita a 70°C durante 3 h. Otra porción de 2-bromoetanol (639 mg, 5,12 mmol) se agrega luego de 3, 20 y 22 h. Luego de 26 h a 70°C, la mezcla de reacción se diluye con EA y se lava dos veces con agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y el solvente se retira bajo presión reducida. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 1:1 para dar 3-[4-(3-cloro-2-hidroxi-etoxi-5-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (0,60 g) como un aceite de color amarillo; CL-EM: t_R = 1,09 min, [M+1]⁺ = 435,22; ¹H RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,86-6,83 (m, 1H), 6,73-6,70 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 5H), 2,79 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

b) A una solución de 3-[4-(3-cloro-2-hidroxi-etoxi-5-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (435 mg, 1,00 mmol) en DCM (20 ml) y DIPEA (0,274 ml, 1,60 mmol) se agrega cloruro de metansulfonilo (0,093 ml, 1,20 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 40 min. La mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con NaOH ac. 0,1 N seguido de solución de ácido cítrico ac. al

10%, se secan sobre MgSO_4 y se evaporan para dar 2-{2-cloro-6-metoxi-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-etil éster del ácido metansulfónico (490 mg) como un aceite de color amarillo; CL-EM: $t_R = 1,13$ min, $[M+1]^+ = 513,22$.

- 5 c) Una solución de 2-{2-cloro-6-metoxi-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-etil éster del ácido metansulfónico en DMF, etanol, o isopropanol se trata con la amina apropiada (~4 eq.). Si la amina en forma adicional contiene un grupo funcional ácido carboxílico, se agrega agua y DIPEA a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a 65 a 75°C durante 4 a 48 h antes de purificar por HPLC prep. (Waters Symmetry C18 19x50mm 5 μ m, Waters Xterra MS18 19x50mm 5 μ m, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene amoníaco sat. ac. al 0,5%, o Zorbax SB-AQ, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%). Para evitar la formación de sales, los compuestos purificados bajo condiciones de HPLC ácidas pueden extraerse con EA de las respectivas fracciones de HPLC, se evaporan y se secan con alto vacío.
- 10

Ejemplo	R	Escala (μ mol)	Aspecto	CL-EM t_R (min) $[M+H]^+$	
134	NH_2	12	aceite incoloro	0,90	434,28
135	NHCH_3	390	aceite amarillo pálido	0,92	448,27
136	NHCH_2CH_3	12	aceite incoloro	0,93	462,32
137	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	390	aceite amarillo pálido	0,93	462,43
138	$\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	390	aceite amarillo pálido	0,89	478,26
139	$\text{HN}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	12	aceite incoloro	0,89	508,34
140	$\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	12	aceite incoloro	0,98	520,35
141	$\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	50	resina amarilla pálida	0,91	492,30
142	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	50	aceite incoloro	0,93	506,30
143	$\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	12	resina incolora	0,80	477,29
144		12	aceite incoloro	0,95	488,22
145		50	resina incolora	0,93	504,28
146		50	resina incolora	0,82	503,30
147		12	líoilizado incoloro	0,92	518,22
148		12	líoilizado incoloro	0,97	532,31
149		12	líoilizado incoloro	0,92	532,32

Ejemplo 135

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,84-6,81 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 4,16 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,84 8s, 3H), 3,20 (s a, 1H), 3,10-2,90 (m, 7H), 2,78 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplo 136

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,82-6,80 (m, 1H), 6,68-6,66 (m, 1H), 4,14 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,82 8s, 3H), 3,03-2,90 (m, 7H), 2,77 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,58 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

Ejemplo 138

- 10 (como sal de formiato) RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,27 (s, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 6,12 (s a, 3H), 4,27-4,22 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,38-3,32 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H), 3,03-2,89 (m, 5H), 2,77 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

(base libre) RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,83-6,81 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 7H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,78 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,51 (s a, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplo 141

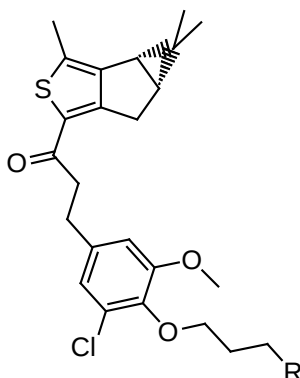
- 15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,82 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,68 8d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,10 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,83 8s, 3H), 3,67 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,02-2,92 (m, 7H), 2,83-2,75 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s a, 1H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,70 8s, 3H).

Ejemplo 145

- 20 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,81 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78-3,74 (m, 4H), 3,03-2,90 (m, 5H), 2,85-2,75 (m, 3H), 2,65-2,55 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

Ejemplo 146

- 25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,82-6,80 (m, 1H), 6,68-6,66 (m, 1H), 4,10 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,02-2,76 (m, 10 H), 2,66-2,54 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,83 (s a, 1H), 1,12 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

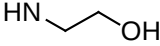
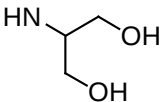
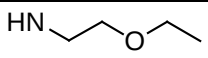
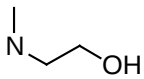
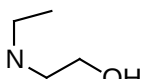
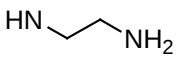
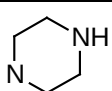
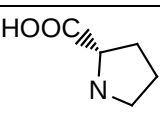
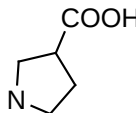
Ejemplos 150 a 163

- 30 a) Una solución de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (800 mg, 2,05 mmol, Intermediario de síntesis 14) en isopropanol (30 ml) y NaOH ac. 2 N (10 ml) se trata con 3-bromopropanol (569 mg, 4,09 mmol). La mezcla de reacción de color rojo oscuro se agita a 70°C. Luego de 4,5 y 22 h se agrega otra porción de 3-bromopropanol (569 mg, 4,09 mmol). Se continúa agitando durante otras 2 h luego de la última incorporación. El solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se disuelve en EA y se lava dos veces con agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 y se evaporan. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 1:1 para dar 3-[3-cloro-4-(3-hidroxi-propoxi)-5-metoxi-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (460 mg) como un aceite de color amarillo; CL-EM: $t_R = 1,10$ min, $[M+1]^+ = 449,22$; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,76-6,74 (m, 1H), 6,64-6,61 (m, 1H), 4,05 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,90-3,85 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 5H), 2,72 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,63 (s, 3H).

- 40 b) A una solución de 3-[3-cloro-4-(3-hidroxi-propoxi)-5-metoxi-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (430 mg, 0,958 mmol) en DCM (20 ml) y DIPEA (0,262 ml, 1,53 mmol) se agrega cloruro de metansulfonilo (0,090 ml, 1,15 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30

min. La mezcla de reacción se diluye con DCM, se lava con NaOH ac. 0,1 N seguido de solución de ácido cítrico ac. al 10%, se secan sobre MgSO_4 y se evaporan para dar 3-{2-cloro-6-metoxi-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopro-pa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-propil éster del ácido metansulfónico (2,38 g) como un aceite marrón; CL-EM: $t_R = 1,14$ min, $[M+1]^+ = 527,23$.

- 5 c) Una solución de 3-{2-cloro-6-metoxi-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopro-pa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-propil éster del ácido metansulfónico en DMF, metanol, etanol, o isopropanol se trata con la amina apropiada (~4 eq.). Si la amina en forma adicional contiene un grupo funcional ácido carboxílico, se agrega agua y DIPEA a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a 65 hasta 75°C durante 2 a 24 h antes de purificar por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19x50mm 5 μ m, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene amoníaco sat. ac. al 0,5%, o Zorbax SB-AQ, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) o por CC sobre gel de sílice eluyendo con DCM que contiene 10-25% metanol. Para evitar la formación de sales, algunos de los compuestos purificados bajo condiciones de HPLC ácidas se extraen con EA de las respectivas fracciones de HPLC, se evaporan y se secan con alto vacío.

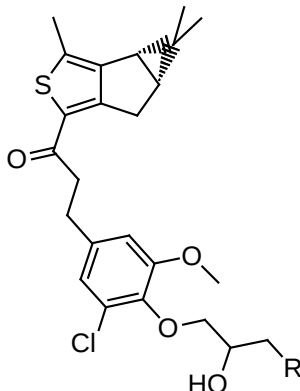
Ejemplo	R	Escala (μ mol)	Aspecto	CL-EM t_R (min) $[M+H]^+$	
150	NH_2	12	aceite incoloro	0,92	448,29
151	NHCH_3	12	aceite incoloro	0,93	462,34
152	NHCH_2CH_3	12	aceite incoloro	0,94	476,32
153	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	12	aceite incoloro	0,94	476,30
154		475	aceite amarillo pálido	0,91	492,33
155		12	aceite incoloro	0,90	522,31
156		12	aceite incoloro	0,98	534,36
157		50	aceite amarillo pálido	0,91	506,32
158		50	aceite amarillo pálido	0,93	520,33
159		475	aceite amarillo pálido	0,81	491,36
160		50	aceite amarillo pálido	0,93	518,32
161		50	resina amarilla pálida	0,82	517,33
162		12	liofilizado incoloro	0,97	546,35
163		12	liofilizado incoloro	0,93	546,36

Ejemplo 154

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,83-6,80 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 4,04 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,64 8t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,03-2,74 (m, 10 H), 2,38 (s, 3H), 2,16 (s a, 2H), 1,96 (p, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,91-1,89 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

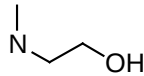
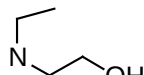
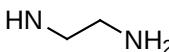
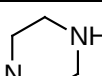
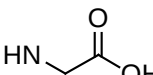
5 Ejemplo 159

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,84-6,80 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,83 8s, 3H), 3,03-2,70 (m, 12H), 2,38 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,81 (s a, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

Ejemplos 164 a 176

- 10 a) Una solución de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (550 mg, 1,41 mmol, Intermediario de síntesis 14) en isopropanol (10 ml) y NaOH ac. 3 N (4 ml) se trata con epíclorohidrina (0,88 g, 7,04 mmol). La mezcla de reacción de color rojo oscuro se agita a 60°C durante 1 h. La mezcla se diluye con dietil éter (150 ml) y se lava con NaHCO_3 sat. ac. seguido de agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 y se evapora. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 para dar 3-(3-cloro-5-metoxi-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (400 mg) como un aceite amarillo pálido; CL-EM: $t_R = 1,14$ min, $[M+H]^+ = 447,21$; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,85-6,81 (m, 1H), 6,71-6,67 (m, 1H), 4,13 (dd, $J = 4,1, 11,1$ Hz, 1H), 4,01 (dd, $J = 5,9, 11,1$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,08-2,75 (m, 8H), 2,37 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).
- 15
- 20 b) Una solución de 3-(3-cloro-5-metoxi-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona en DMF, metanol, etanol, o isopropanol se trata con la amina apropiada (~4 eq.). Si la amina en forma adicional contiene un grupo funcional ácido carboxílico, se agrega agua y DIPEA a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a 65 a 75°C durante 2 hasta 24 h antes de purificar por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19x50mm 5 μ m, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene amoníaco sat. ac. al 0,5%, o Zorbax SB-AQ, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) o por CC sobre gel de sílice eluyendo con DCM que contiene 10-25% metanol. Para evitar la formación de sales, algunos de los compuestos purificados bajo condiciones de HPLC ácidas se extraen con EA de las respectivas fracciones de HPLC, se evaporan y se secan con alto vacío.
- 25

Ejemplo	R	Escala (μmol)	Aspecto	CL-EM	
				t_R (min)	$[M+H]^+$
164	NH_2	15	aceite incoloro	0,89	464,32
165	NHCH_3	15	aceite incoloro	0,91	478,31
166	NHCH_2CH_3	15	aceite incoloro	0,92	492,37
167	$\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	15	aceite incoloro	0,94	506,32
168	$\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	15	aceite incoloro	0,89	508,40
169	$\text{HN}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$	15	aceite incoloro	0,88	538,35
170		15	aceite incoloro	0,96	550,40

Ejemplo	R	Escala (μ mol)	Aspecto	CL-EM	
				t_R (min)	$[M+H]^+$
171		50	aceite incoloro	0,89	522,32
172		50	aceite incoloro	0,91	536,33
173		15	resina incolora	0,81	507,36
174		50	aceite amarillo pálido	0,91	534,31
175		50	resina incolora	0,80	533,32
176		15	aceite incoloro	0,90	536,32

Ejemplo 171

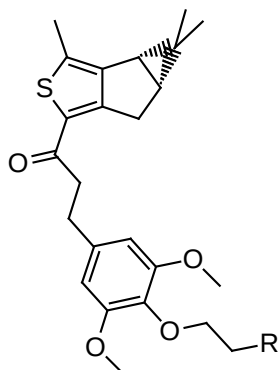
RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 6,86-6,82 (m, 1H), 6,72-6,68 (m, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 4,10-3,97 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,04-2,85 (m, 9H), 2,78 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,71 8s, 3H).

Ejemplo 174

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 6,85-6,81 (m, 1H), 6,71-6,67 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,03-2,90 (m, 5H), 2,79 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,70-2,45 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,70 8s, 3H).

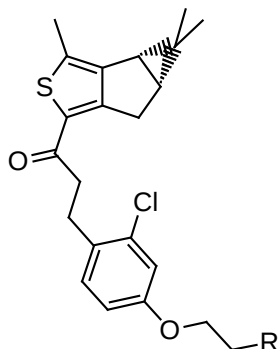
Ejemplo 175

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 6,85-6,80 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 2H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,84 8s, 3H), 3,05-2,89 (m, 7H), 2,79 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,75-2,48 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplos 177 a 179

Una solución de 3-(3,5-dimetoxi-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (8 mg, 20 μ mol, Intermediario de síntesis 16) en isopropanol (0,8 ml) y NaOH ac. 2 N (0,25 ml) se trata con el agente de alquilación apropiado (4 eq. como cloruro, bromuro o metan sulfonato). La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 5 h antes de purificar por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19x50mm 5 μ m, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar el producto deseado como liofilizado incoloro en forma de una sal de ácido fórmico.

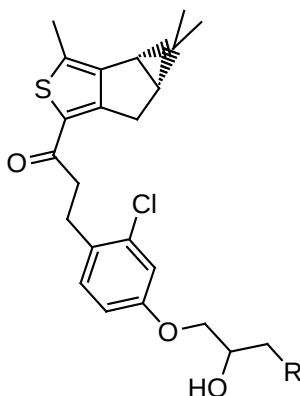
Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
177	$N(\text{CH}_3)_2$	20	0,90	458,24
178		20	0,92	484,32
179		20	0,91	500,36

Ejemplos 180 a 182

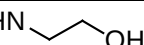
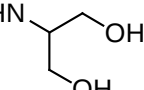
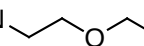
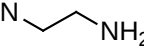
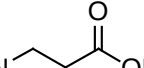
- 5 Una solución de 3-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (7 mg, 20 μmol , Intermediario de síntesis 18) en isopropanol (0,8 ml) y NaOH ac. 2 N (0,25 ml) se trata con el agente de alquilación apropiado (4 eq. como cloruro, bromuro o metan sulfonato). La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 5 h antes de purificar por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19x50mm 5 μm , 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar el producto deseado como liofilizado incoloro en forma de una sal de ácido fórmico.

Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
180	$N(\text{CH}_3)_2$	20	0,92	432,23
181		20	0,95	458,36
182		20	0,93	474,34

10

Ejemplos 183 a 191

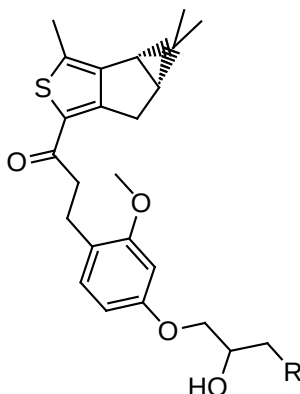
- 5 a) Una solución de 3-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (400 mg, 1,11 mmol, Intermediario de síntesis 18) en isopropanol (10 ml) y NaOH ac. 3 N (6 ml) se trata con epíclorohidrina (554 mg, 4,43 mmol). La mezcla de reacción de color rojo oscuro se agita a ta durante 6 h antes de agregar otra porción de epíclorohidrina (554 mg, 4,43 mmol). Se continúa agitando durante 18 h. La mezcla se diluye con dietil éter (150 ml) y se lava con NaHCO₃ sat. ac. seguido de agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 7:3 para dar 3-(2-cloro-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (222 mg) como un aceite amarillo pálido; CL-EM: t_R = 1,16 min, [M+1]⁺ = 417,20.
- 10 b) Una solución de 3-(2-cloro-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona en DMF, metanol, etanol, o isopropanol se trata con la amina apropiada (~4 eq.). Si la amina en forma adicional contiene un grupo funcional ácido carboxílico, se agrega agua y DIPEA a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita a 65 hasta 75°C durante 4 h. En el caso de aminas volátiles, el solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre placas de TLC preparativas usando DCM que contiene 10-20% metanol. En el caso de aminas no volátiles, la mezcla de reacción se diluye con dietil éter y se lava dos veces con agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el solvente. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre placas de TLC preparativas usando DCM que contiene 10-20% metanol. Se separan reacciones a pequeña escala (<50 mg) por HPLC prep. (Waters Xterra MS18, 19 x 50mm, 50 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%).

Ejemplo	R	Escala (μmol)	Aspecto	CL-EM	
				t _R (min)	[M+H] ⁺
183	NH ₂	168	espuma incolora	0,88	434,21
184	NHCH ₃	168	resina incolora	0,90	448,19
185	NHCH ₂ CH ₃	15	resina incolora	0,92	462,34
186	NHCH(CH ₃) ₂	15	resina incolora	0,94	476,43
187	HN 	168	espuma incolora	0,88	478,28
188	HN 	15	resina incolora	0,89	508,29
189	HN 	15	resina incolora	0,96	520,42
190	HN 	15	resina incolora	0,81	477,37
191	HN 	15	resina incolora	0,91	506,24

Ejemplo 187

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,10-2,74 (m, 10H), 2,37 (s, 3H), 1,94 8s a, 3H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).

Ejemplos 192 a 194



5 a) Una solución de 3-(4-hidroxi-2-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (600 mg, 1,68 mmol, Intermediario de síntesis 20) en isopropanol (10 ml) y NaOH ac. 3 N (6 ml) se trata con epiclorohidrina (631 mg, 5,05 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 9 h antes de diluirse con dietil éter (150 ml) y se lava con NaHCO₃ sat. ac. seguido de agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 para dar 3-(2-metoxi-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (459 mg) como un aceite casi incoloro; CL-EM: t_R = 1,13 min, [M+1]⁺ = 413,28.

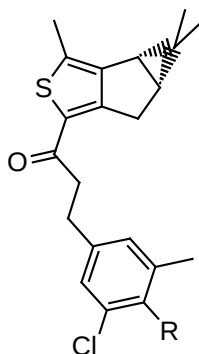
15 b) Una solución de 3-(2-metoxi-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona metanol o etanol se trata con la amina apropiada (~4 eq.). La mezcla de reacción se agita a 65° for 2-4 h. En el caso de aminas volátiles, el solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre placas de TLC preparativas usando DCM que contiene 10-20% metanol. En el caso de aminas no volátiles, la mezcla de reacción se diluye con dietil éter y se lava dos veces con agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el solvente. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre placas de TLC preparativas usando DCM que contiene 10-20% metanol.

Ejemplo	R	Escala (μmol)	Aspecto	CL-EM	
				t _R (min)	[M+H] ⁺
192	NH ₂	272	espuma incolora	0,86	430,27
193	NHCH ₃	272	espuma incolora	0,88	444,30
194	HN-CH ₂ -CH ₂ -OH	272	espuma incolora	0,86	474,35

Ejemplo 193

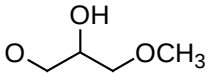
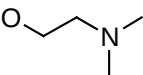
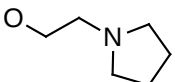
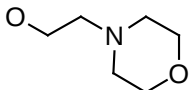
20 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,99-3,94 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,02-2,88 (m, 5H), 2,83-2,70 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,06 (s a, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplos 195 a 198

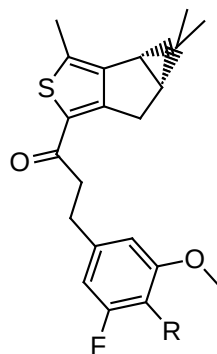


Una solución de 3-(3-cloro-4-hidroxi-5-metil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (7,5 mg, 20 μ mol) en isopropanol (0,8 ml) y NaOH ac. 2 N (0,25 ml) se trata con el agente de alquilación apropiado (5 eq. como cloruro, bromuro o metan sulfonato). La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 3 h antes de purificar por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19x50mm 5 μ m, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar el producto deseado como liofilizado incoloro.

5

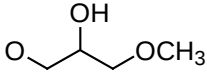
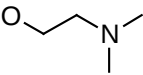
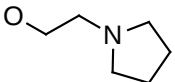
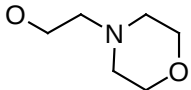
Ejemplo	R	Escala (μ mol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
195		20	1,12	463,36
196		20	0,94	446,31
197		20	0,96	472,46
198		20	0,94	488,38

Ejemplos 199 a 202



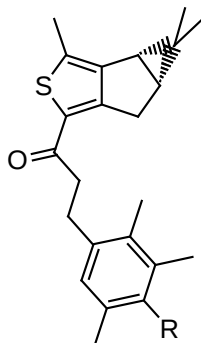
Una solución de 3-(3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (7,5 mg, 20 μ mol) en isopropanol (0,8 ml) y NaOH ac. 2 N (0,25 ml) se trata con el agente de alquilación apropiado (5 eq. como cloruro, bromuro o metan sulfonato). La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 3 h antes de purificar por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19x50mm 5 μ m, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar el producto deseado como liofilizado incoloro.

10

Ejemplo	R	Escala (μ mol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
199		20	1,08	463,37
200		20	0,91	446,38
201		20	0,94	472,48
202		20	0,92	488,41

15

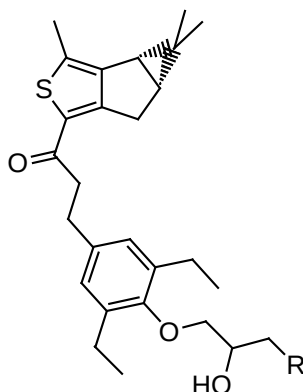
Ejemplos 203 a 205



5 Una solución de 3-(4-hidroxi-2,3,5-trimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (7,5 mg, 20 μ mol) en isopropanol (0,8 ml) y NaOH ac. 2 N (0,25 ml) se trata con el agente de alquilación apropiado (5 eq. como cloruro, bromuro o metan sulfonato). La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 3 h antes de purificar por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 19x50mm 5 μ m, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar el producto deseado como liofilizado incoloro.

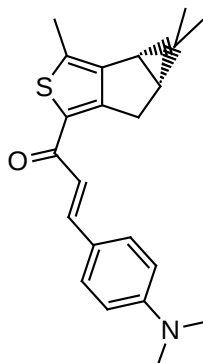
Ejemplo	R	Escala (μ mol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
203		20	1,12	457,35
204		20	0,94	440,40
205		20	0,95	482,45

Ejemplos 206 a 208

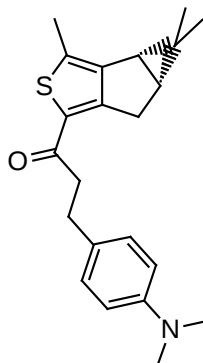


10 a) Una solución de 3-(3,5-dietil-4-hidroxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (450 mg, 1,18 mmol) en isopropanol (10 ml) y NaOH ac. 3 N (6 ml) se trata con epiclorohidrina (326 mg, 3,53 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 18 h antes de diluirse con EA (150 ml) y se lava con agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evaporan. Una alícuota de la 3-(3,5-dietil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona en bruto disuelta en metanol o etanol se trata con la amina apropiada (~4 eq.). La mezcla de reacción se agita a 65-70°C durante 18 h. El solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se purifica por HPLC prep. para dar los productos deseados como liofilizado o resina incoloros.

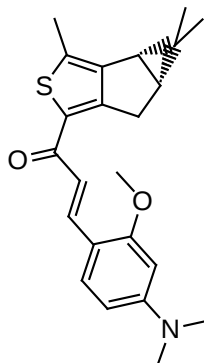
Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
206	NH_2	137	0,92	456,26
207	NHCH_3	137	0,93	470,31
208	$\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	137	0,91	500,30

Ejemplo 209

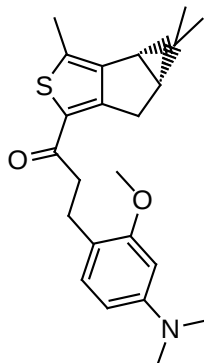
Una solución de 4-dimetilaminobenzaldehído (72 mg, 0,48 mmol), (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (88 mg, 0,40 mmol), NaOH (640 mg, 16,0 mmol) en etanol (5 ml) se agita a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se ajusta el pH hasta pH 10 con solución sat. ac. de NaHCO_3 . La mezcla se extrae con dietil éter (2x100 ml). Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre MgSO_4 y se evaporan. El producto en bruto se cristaliza a partir de dietil éter/heptano para dar 3-(4-dimetilamino-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (94 mg) como un sólido de color naranja; CL-EM: $t_R = 1,15$ min, $[M+1]^+ = 352,28$.

Ejemplo 210

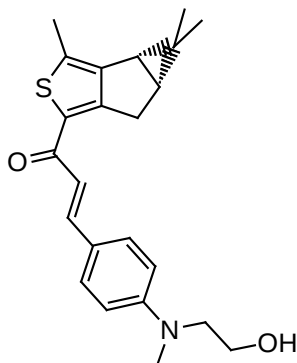
Una solución de 3-(4-dimetilamino-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (94 mg, 0,27 mmol) en etanol (5 ml) se trata con Pd/C (40 mg, 10% Pd) y la mezcla se agita a ta durante 2 h bajo 1,5 bar H_2 . Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado y el producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 1:1 para dar 3-(4-dimetilamino-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (70 mg) como un aceite de color amarillo; CL-EM: $t_R = 0,88$ min, $[M+1]^+ = 354,28$.

Ejemplo 211

Una solución de 4-dimetilamino-2-metoxibenzaldehído (86 mg, 0,48 mmol), (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (88 mg, 0,40 mmol), y NaOH (640 mg, 16,0 mmol) en etanol (5 ml) se agita a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se ajusta el pH hasta pH 10 con solución sat. ac. de NaHCO₃. La mezcla se extrae con dietil éter (2x100 ml). Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. El producto en bruto se cristaliza a partir de dietil éter/heptano para dar 3-(4-dimetilamino-2-metoxifenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propanona (94 mg) como un sólido amarillo-naranja; CL-EM: t_R = 1,16 min, [M+1]⁺ = 382,27.

Ejemplo 212

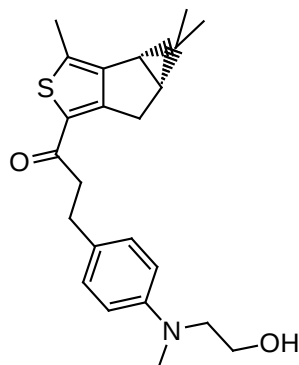
Una solución de 3-(4-dimetilamino-2-metoxifenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propanona (94 mg, 0,25 mmol) en etanol (5 ml) se trata con Pd/C (40 mg, 10% Pd) y la mezcla se agita a ta durante 2 h bajo 1,5 bar H₂. Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado y el producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 1:1 para dar 3-(4-dimetilamino-2-metoxifenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (72 mg) como un aceite de color amarillo; CL-EM: t_R = 0,90 min, [M+1]⁺ = 384,27.

Ejemplo 213

Una solución de N-metil-N-2-hidroxietil-4-aminobenzaldehído (86 mg, 0,48 mmol), (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (88 mg, 0,40 mmol), y NaOH (640 mg, 16,0 mmol) en etanol (5 ml) se agita a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se ajusta el pH hasta pH 10 con

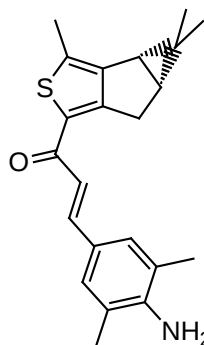
solución sat. ac. de NaHCO_3 . La mezcla se extrae con dietil éter (2x100 ml). Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre MgSO_4 y se evaporan. El producto en bruto se purifica sobre placas de TLC preparativas con heptano:EA 1:1 para dar 3-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopro-pa[a]pentalen-4-il)-propenona (88 mg) como un sólido naranja-rojo; CL-EM: $t_R = 1,07$ min, $[\text{M}+1]^+ = 382,37$.

5 Ejemplo 214

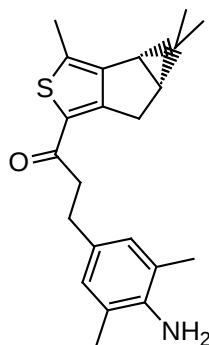


Una solución de 3-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopro-pa[a]pentalen-4-il)-propenona (88 mg, 0,23 mmol) en etanol (5 ml) y THF (5 ml) se trata con Pd/C (40 mg, 10% Pd) y la mezcla se agita a t_a durante 2 h bajo 1,5 bar H_2 . Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado y el producto en bruto se purifica sobre placas de TLC preparativas con heptano:EA 1:1 para dar 3-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopro-pa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (49 mg) como un aceite de color amarillo; CL-EM: $t_R = 0,85$ min, $[\text{M}+1]^+ = 384,27$.

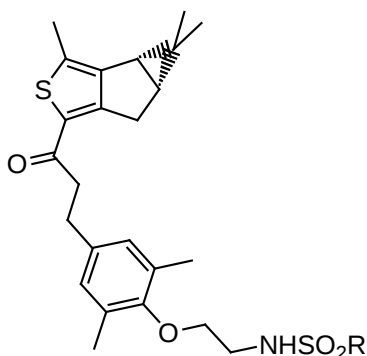
Ejemplo 215



Una solución de 4-amino-3,5-dimetilbenzaldehído (746 mg, 5,0 mmol), (1aS,5aR)-1-(1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopro-pa[a]pentalen-4-il)-etanona (550 mg, 2,5 mmol) en NaOH al 10% en metanol (14 ml) se agita a 70°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluye con agua (180 ml) y se extrae con EA (2x80 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan. El producto en bruto se purifica por HPLC prep. (Phenomenex Aqua, 75 x 30 mm ID, 10 μm , 10-95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar 3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopro-pa[a]pentalen-4-il)-propanona (560 mg) como una resina amarilla; CL-EM: $t_R = 1,12$ min, $[\text{M}+1]^+ = 352,24$.

Ejemplo 216

Una solución de 3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (527 mg, 1,5 mmol) en etanol (20 ml) se trata con Pd/C (400 mg, 10% Pd) y la mezcla se agita a ta durante 18 h bajo 1 bar de H₂. Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado y se seca para dar 3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (490 mg) como una resina amarilla; CL-EM: t_R = 0,92 min, [M+H]⁺ = 354,30; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,80 (s, 2H), 3,47 (s a, 2H), 3,05-2,75 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplos 217 a 222

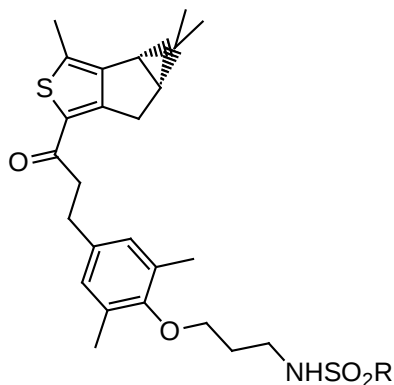
Una solución de 3-[4-(2-amino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (20 mg, 0,051 mmol) y DIPEA (10,4 mg, 0,081 mmol) en DCM (2 ml) se trata con el sulfonilcloruro o sulfamoilcloruro apropiados (1,2 eq.) y la mezcla de reacción se agita a ta durante 2 h. El solvente se retira al vacío y el producto en bruto se purifica por HPLC prep. (Waters Zorbax SB AQ, 10 hasta 95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%). Las fracciones que contienen producto se combinan, se diluyen con EA y se lavan con agua. La fase orgánica se evapora y se seca para dar el producto deseado como una resina incolora.

Ejemplo	R	Escala (μmol)	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
217	-CH ₃	51	1,07	476,04
218	-CH ₂ CH ₃	51	1,12	490,24
219	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	51	1,14	504,25
220	-NH-CH ₂ CH ₃	51	1,07	505,06
221	-NH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	51	1,14	533,06
222	-N(CH ₃) ₂	51	1,14	505,06

Ejemplo 217

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,87 (s, 2H), 4,84 (t a, J = 6 Hz, 1H), 3,91-3,85 (m, 2H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,02-2,85 (m, 5H), 2,79 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

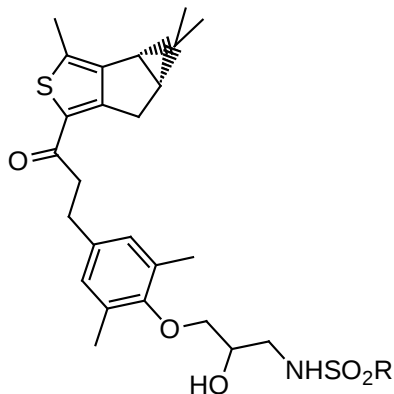
Ejemplos 223 a 227



Una solución de 3-[4-(3-amino-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (15 mg, 0,037 mmol) y DIPEA (7,5 mg, 0,059 mmol) en DCM (2 ml) se trata con el sulfonilcloruro o sulfamoilcloruro apropiados (1,2 eq.) y la mezcla de reacción se agita a ta durante 1 h. El solvente se retira al vacío y el producto en bruto se purifica por cromatografía sobre placas de TLC preparativas con heptano:EA 1:1 para dar el producto deseado como una resina amarillo pálido.

Ejemplo	R	Escala (μ mol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
223	-CH ₃	37	1,06	490,05
224	-CH ₂ CH ₃	37	1,11	504,07
225	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	37	1,15	518,08
226	-NH-CH ₂ CH ₃	37	1,11	519,08
227	-N(CH ₃) ₂	37	1,14	519,05

Ejemplos 228 a 230

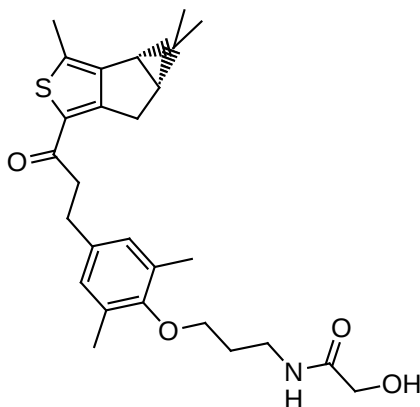


Una solución de 3-[4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (20 mg, 0,049 mmol) in DMSO (2 ml) se trata con la sal de potasio de la sulfonamida apropiada (3 eq.) y la mezcla de reacción se agita a 50°C durante 20 h. La mezcla de reacción se separa por HPLC prep. (Agua Zorbax SB AQ, 10-95% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar el producto deseado como una resina amarillo pálido.

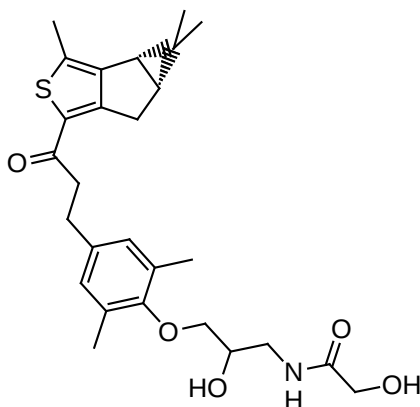
Ejemplo	R	Escala (μ mol)	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
228	-CH ₃	49	1,04	506,18
229	-CH ₂ CH ₃	49	1,05	520,23
230	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	49	1,08	534,22

Ejemplo 228

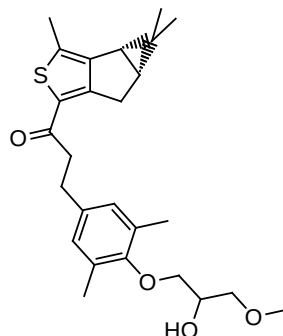
5 RMN de ¹H (CDCl₃). δ 6,86 (s, 2H), 4,81 (t a, J = 6 Hz, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,37-3,25 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 5H), 2,79 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

Ejemplo 231

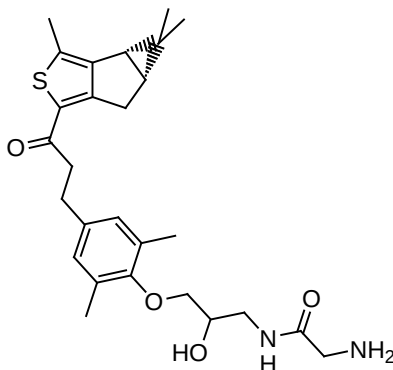
10 Una solución de 3-[4-(3-amino-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahydro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (18 mg, 0,043 mmol, Ejemplo 81) en DCM (2 ml) se trata con DIPEA (22 mg, 0,171 mmol), TBTU (19 mg, 0,06 mmol) y ácido glicólico (5 mg, 0,064 mmol). La mezcla se agita a ta durante 1,5 h antes de separarse por cromatografía sobre placas de TLC preparativas con DCM:metanol 9:1 para dar N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahydro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-propil)-2-hidroxi-acetamida (7 mg) como un sólido blanco; CL-EM: t_R = 1,01 min, $[M+1]^+$ = 470,07.

Ejemplo 232

20 A una solución de 3-[4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahydro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (17,6 mg, 42 μ mol) en DCM (2 ml) se agrega DIPEA (21 mg, 165 μ mol), TBTU (19 mg, 58 μ mol) y ácido hidroxiaacético (5 mg, 62 μ mol) y la mezcla de reacción se agita a ta durante e 1,5 h antes de separarse sobre placas de TLC preparativas con DCM que contiene 10% de metanol. Esto da N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahydro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida (7 mg) como un sólido incoloro; CL-EM: t_R = 0,98 min, $[M+1]^+$ = 486,04.

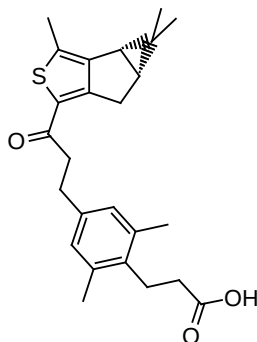
Ejemplo 233

5 3-[4-(2-Hidroxi-3-metoxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona se prepara tratando 3-(3,5-dimetil-4-oxiranilmetoxi-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona con metilato de sodio en metanol a 65°C durante 16 h en analogía al procedimiento dado en el Ejemplo 99; CL-EM: $t_R = 1,10$ min, $[M+1]^+ = 443,18$.

Ejemplo 234

10 Una solución de 3-[4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (70 mg, 0,164 mmol, Ejemplo 99) en DCM (3 ml) se trata con DIPEA (85 mg, 0,655 mmol), TBTU (74 mg, 0,23 mmol) y ter-butoxicarbonil glicina (43 mg, 0,246 mmol) y la mezcla de reacción se agita a ta durante 1 h. La mezcla se diluye con EA y se lava con NaHCO₃ sat. ac. y salmuera. El extracto orgánico se seca sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan. El residuo se disuelve en DCM (2 ml) y se agrega TFA (0,1 ml). La mezcla se agita a ta durante 3 h antes de agregar otra porción de TFA (0,02 ml). Se continúa agitando durante 1 h.

15 La mezcla se diluye con EA, se lava dos veces con a solución sat. ac. de NaHCO₃, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre placas de TLC preparativas con DCM:metanol 9:1 para dar 2-amino-N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-acetamida (3 mg) como una resina incolora; CL-EM: $t_R = 0,86$ min, $[M+1]^+ = 485,33$.

Ejemplo 235

a) A una solución enfriada con hielo de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído (6,0 g, 40 mmol) en DCM (60 ml) y piridina (10 ml), se agrega anhídrido del ácido trifluorometansulfónico (12,4 g, 44 mmol) durante un período de 20 min. Luego de completar la incorporación, se retira el baño de hielo y la reacción se agita durante otras 2 h adicionales a

ta. La mezcla se diluye con EA (200 ml), se lava tres veces con agua, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 4:1 para dar 4-formil-2,6-dimetil-fenil éster del ácido trifluoro-metansulfónico (5,9 g) como un aceite incoloro; CL-EM: $t_R = 1,04$ min.

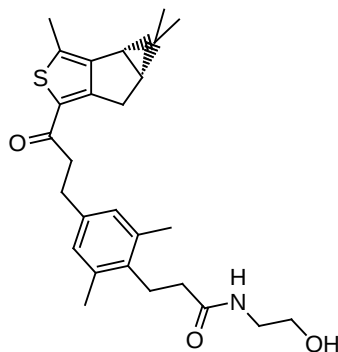
b) A una solución agitada del triflato anterior (5,8 g, 20,6 mmol) en DMF anhidra (75 ml) se agrega trietilamina en forma secuencial (4,16 g, 41,1 mmol), acrilato de metilo (17,7 g, 206 mmol), DPPP (466 mg, 1,13 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (231 mg, 1,03 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agita a 115°C durante 5 h, se enfría hasta ta, se diluye con dietil éter (350 ml) y se lava dos veces con HCl ac. 1 N y una vez con una solución sat. ac. de NaHCO_3 . El extracto orgánico se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 5:1 para dar metil éster del ácido 3-(4-formil-2,6-dimetil-fenil)-acrílico (3,6 g) como un líquido incoloro; CL-EM: $t_R = 0,96$ min.

c) Una suspensión del metil éster del ácido 3-(4-formil-2,6-dimetil-fenil)-acrílico (3,6 g, 16,5 mmol) en metanol (70 ml) y 1,25 N ac. NaOH (45 ml) se agita a ta durante 1 h. El metanol se evapora y la solución ac. se extrae dos veces con DCM. La fase acuosa se acidifica con HCl ac. 2 N y se extrae dos veces con EA. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan. El sólido obtenido se recrystaliza a partir de EA (100 ml) para dar ácido 3-(4-formil-2,6-dimetil-fenil)-acrílico (2,4 g) como un sólido blanco; CL-EM: $t_R = 0,84$ min.

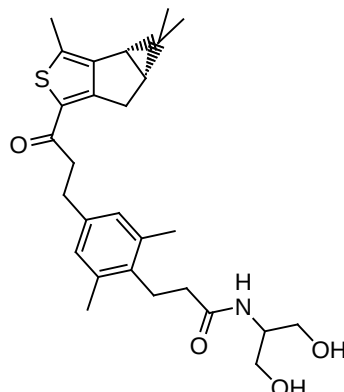
d) Una solución de 1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (150 mg, 0,681 mmol) y ácido 3-(4-formil-2,6-dimetil-fenil)-acrílico (140 mg, 0,681 mmol) en NaOH metabólico (7 ml, 10 g NaOH/100 ml de metanol) se agita a ta durante 3 días. La mezcla se enfría hasta 0°C y luego se neutraliza con HCl ac. 2 N. La mezcla se diluye con DCM y se lava con agua seguido de salmuera. El extracto orgánico se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica por HPLC prep. (Grom-Sil 120 ODS-4-HE, 30x75 mm, 10 μm , acetonitrilo/agua(0,5% HCOOH), 30% a 95% acetonitrilo) para dar ácido 3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenil]-fenil}-acrílico (110 mg) como un aceite amarillo; CL-EM: $t_R = 1,13$ min, $[\text{M}+1]^+ = 407,32$.

e) A una solución de ácido 3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenil]-fenil}-acrílico (106 mg, 0,261 mmol) en etanol (10 ml) y DIPEA (90 μl), Pd/C (50 mg, 10% Pd, humedecida con 50% agua) se agrega y la mezcla se agita a ta bajo 10 bar de H_2 hasta la mañana siguiente. Se filtra el catalizador y se evapora el filtrado. El producto en bruto se purifica por HPLC prep. (Grom-Sil 120 ODS-4-HE, 30x75 mm, 10 μm , acetonitrilo/agua (0,5% HCOOH), 20% a 95% acetonitrilo) para dar ácido 3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-propiónico (69 mg) como un aceite incoloro; CL-EM: $t_R = 1,11$ min, $[\text{M}+1]^+ = 411,26$; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,84 (s, 2H), 3,02-2,83 (m, 7H), 2,80 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

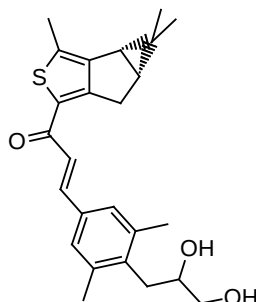
Ejemplo 236



A una solución de ácido 3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-propiónico (10 mg, 22 μmol) en DMF (0,5 ml), TBTU (8 mg, 24 μmol) y DIPEA (10 mg, 72,6 μmol) se agrega. La mezcla se agita a ta durante 5 min antes de agregar etanolamina (7 mg, 110 μmol). Se continúa agitando durante 16 h a ta. La mezcla se diluye con acetonitrilo (0,5 ml) y ácido fórmico (25 μl) y se separa por HPLC prep. (Waters SymmetryC18 19x50mm 5 μm , 80% a 0% agua (0,5 % HCOOH) en acetonitrilo) para dar 3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida (7 mg) como una resina incolora; CL-EM: $t_R = 1,03$ min, $[\text{M}+1]^+ = 454,35$.

Ejemplo 237

3-{2,6-Dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-propionamida se prepara en analogía con el Ejemplo 236 usando serinol en lugar de etanolamina; CL-EM: $t_R = 0,98$ min, $[M+1]^+ = 484,42$.

Ejemplo 238

a) Una solución de 2,5-dibromoxileno (8,0 g, 30,3 mmol) en dietil éter (120 ml) se enfría hasta -78°C y luego se trató con n-butilitio (20 ml, 1,6 M en hexano). Luego de agitar durante 40 min, DMF (6 ml) se agrega lentamente. La mezcla se entibia hasta la ta y se agita durante 1 h. La mezcla se enfría nuevamente hasta -78°C antes de agregar otra porción de n-butilitio (5 ml). La mezcla de reacción se deja entibiar hasta la ta y se agita durante otra hora. Se desactiva la reacción agregando HCl ac. al 5%. La mezcla se extrae con EA, y se concentra el extracto al vacío. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 5:1 para dar 4-bromo-3,5-dimetil-benzaldehído (8,2 g) como un sólido suave blanco.

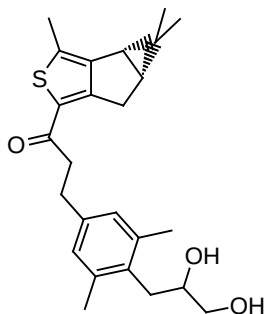
b) Una solución de 4-bromo-3,5-dimetil-benzaldehído (8,15 g, 38,25 mmol), ácido p-toluensulfónico (50 mg) y 1,3-propanodiol (9,5 ml) en tolueno (100 ml) se calienta hasta 110°C durante 3 h. El matraz de reacción está equipado con un aparato de Dean-Stark y se continúa agitando a 110°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfría hasta la ta, se lava con NaHCO_3 sat. ac. y el solvente se retira al vacío. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 9:1 para dar 2-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-[1,3]dioxano (5,97 g) como un aceite incoloro.

c) El correspondiente reactivo de Grignard se prepara a partir de 2-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil)-[1,3]dioxano (2,5 g, 9,22 mmol) y Mg (258 mg, 10,6 mmol) en THF (50 ml). A este reactivo se agrega alilbromuro (1,23 g, 10,14 mmol) gota a gota a ta. La mezcla de reacción se torna tibia (40°C) y se agita durante 16 h. Se desactiva la reacción agregando agua. La mezcla se extrae con EA. El extracto orgánico se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con heptano:EA 10:1 para dar 2-(4-alil-3,5-dimetil-fenil)-[1,3]dioxano (1,8 g) como un aceite incoloro; CL-EM: $t_R = 1,02$ min, $[M+1]^+ = 233,22$, RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,12 (s, 2H), 5,94-5,80(m, 1H), 5,44 s, 1H), 4,95 (dd, $J = 1,8, 10,0$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 1,8, 17,0$ Hz, 1H), 4,30-4,21 (m, 2H), 4,04-3,92 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,32-2,26 (m, 8H).

d) Una solución de 2-(4-alil-3,5-dimetil-fenil)-[1,3]dioxano (790 mg, 3,4 mmol) en acetona (10 ml) se trata con OsO_4 (1 ml de una solución al 2,5% en ter- butanol), hidrato de NMO (551 mg, 4,08 mmol) y agua (0,5 ml). La mezcla se agita a ta durante 2,5 h antes de diluirse con DCM, se lava con solución de ácido cítrico ac. al 10% (2x50 ml), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El producto se cristaliza a partir de DCM/heptano para dar 3-(4-[1,3]dioxan-2-il-2,6-dimetil-fenil)-propano-1,2-diol (335 mg) como un polvo gris; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,15 (s, 2H), 5,42 8s, 1H), 4,26 (dd, $J = 4,6, 10,6$ Hz, 2H), 3,98 (dt, $J_d = 1,8$ Hz, $J_t = 12,3$ Hz, 2H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,66 (dd, $J = 2,9, 11,1$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 7,0, 11,1$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J = 8,8, 14,1$ Hz, 1H), 2,74 (dd, $J = 5,3, 13,5$ Hz, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,30-2,14 (m, 2H), 1,90 (s a, 2H).

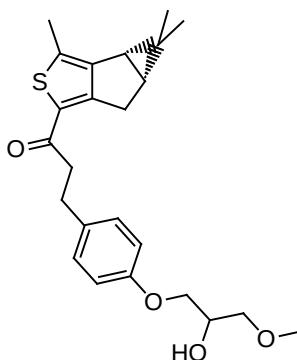
- 5 e) Una solución de 1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (220 mg, 1,0 mmol) y 3-(4-[1,3]dioxan-2-il-2,6-dimetil-fenil)-propano-1,2-diol (300 mg, 1,25 mmol) en etanol (2 ml) y 5 N HCl en isopropanol (1 ml) se agita a ta hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se lava con agua. El extracto orgánico se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con EA para dar 3-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenona (265 mg) como cristales amarillos; CL-EM: $t_R = 1,05$ min, $[\text{M}+1]^+ = 411,24$

Ejemplo 239 (Referencia)



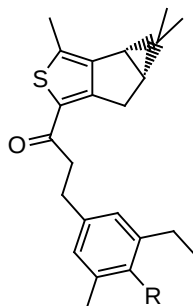
- 10 A una solución de 3-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propanona (260 mg, 0,63 mmol) en etanol (5 ml) y THF (5 ml), se agrega Pd/C (80 mg, 10% Pd). La mezcla se agita a ta bajo 1,8 bar de de H_2 for 18 h antes de filtrarse y concentrado. El producto en bruto se purifica por CC sobre gel de sílice eluyendo con EA:heptano 4:1 para dar 3-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (220 mg) como un sólido incoloro; CL-EM: $t_R = 1,03$ min, $[\text{M}+1]^+ = 413,28$.

Ejemplo 240

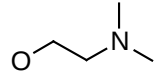
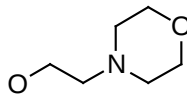
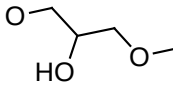
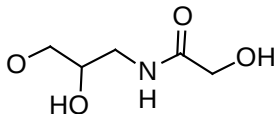
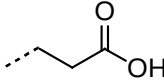
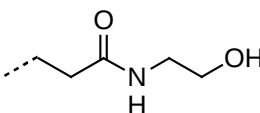
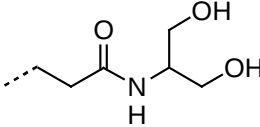


3-[4-(2-Hidroxi-3-metoxi-propoxi)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona se prepara en analogía con el Ejemplo 99; CL-EM: $t_R = 1,07$ min, $[\text{M}+1]^+ = 415,18$.

20 Ejemplos 241 a 247

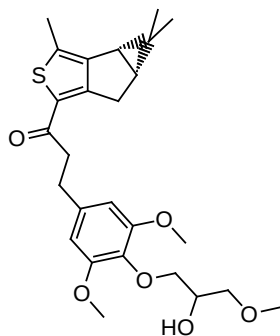


Los siguientes ejemplos se preparan en analogía con los ejemplos anteriores:

Ejemplo	R	Preparado en analogía con el Ejemplo	CL-EM	
			t _R (min)	[M+H] ⁺
241		69	0,95	440,44
242		76	0,96	482,43
243		233	1,13	457,45
244		232	1,00	500,20
245		235	1,12	425,37
246		236	1,06	468,44
247		237	1,00	498,38

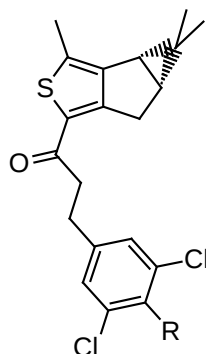
Ejemplo 245

5 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,91 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,02-2,91 (m, 7H), 2,79 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,64 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,55-2,47 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

Ejemplo 248

10 La 3-[4-(2-Hidroxi-3-metoxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-cicloproa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona se prepara en analogía con el Ejemplo 99; CL-EM: t_R = 1,06 min, [M+1]⁺ = 475,18.

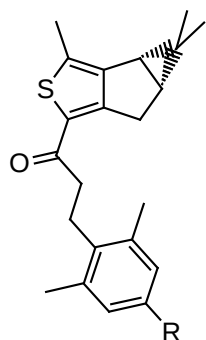
Ejemplos 249 a 252



Los siguientes ejemplos se preparan en analogía con los ejemplos anteriores:

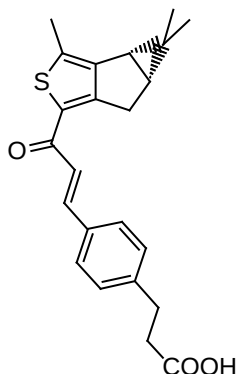
Ejemplo	R	Preparado en analogía con el Ejemplo	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
249		69	0,95	466,27
250		75	0,97	492,34
251		76	0,95	508,33
252		233	1,13	483,28

5 Ejemplo 253



El siguiente ejemplo se prepara en analogía con el ejemplo anterior:

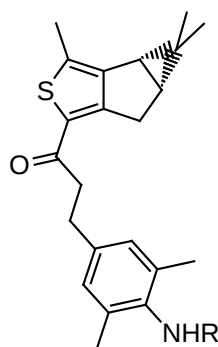
Ejemplo	R	preparado en analogía con el Ejemplo	CL-EM	
			t_R (min)	$[M+H]^+$
253		233	1,11	443,32

Ejemplo 254

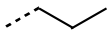
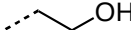
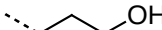
a) A una solución de ácido 3-(4-formil-fenil)-acrílico (2,8 g, 16 mmol) en etanol (120 ml) y DIPEA (3 ml), se agrega Pd/C (350 mg, 10 % Pd) y la mezcla se agita a ta durante 2 h bajo 1 atm de H₂. Se filtra la mezcla a través de celite y se evapora el filtrado para dejar ácido 3-(4-hidroximetil-fenil)-propiónico (2,18 g) como un aceite incoloro; RMN de ¹H (D₆-DMSO): δ 12,1 (s a, 1H), 7,22-7,10 (m, 4H), 5,06 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,52-2,46 (m, 2H + solvente).

b) A una solución de ácido 3-(4-hidroximetil-fenil)-propiónico (720 mg, 4 mmol) en etanol (20 ml), se agrega MnO₂ (350 mg, 4 mmol) y la suspensión resultante se agita a 80°C durante 16 h antes de agregar otra porción de MnO₂ (500 mg, 5,7 mmol). Se continúa agitando a 80°C durante 2 días. Se filtra la mezcla a través de celite y el solvente de se evapora el filtrado para obtener ácido 3-(4-formil-fenil)-propiónico en bruto (500 mg) como un aceite de color amarillo; CL-EM: t_R = 0,72 min.

c) Una solución de 1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahydro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-etanona (176 mg, 0,8 mmol), ácido 3-(4-formil-fenil)-propiónico (142 mg, 0,8 mmol) y NaOH (2,24 g, 56 mmol) en metanol (20 ml) se agita a 70°C durante 1 h. La mezcla se diluye con agua (400 ml) y se ajusta el pH hasta pH 2 agregando HCl ac. 2 N. La solución se extrae dos veces con DCM y los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran. El producto en bruto se purifica por HPLC prep. (Waters Xterra MS18 30x75mm, 10 μm, 90% a 5% agua que contiene ácido fórmico al 0,5% en acetonitrilo) para dar ácido 3-{4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahydro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propenil]-fenil}-propiónico (125 mg) como una resina amarilla; CL-EM: t_R = 1,07 min, [M+1]⁺ = 381,18.

Ejemplos 255 a 259

A una solución de 3-(4-amino-3,5-dimetil-fenil)-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahydro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona (7 mg, 0,02 mmol, Ejemplo 216) y el agente de alquilación apropiado (5 eq.) en DMF (0,5 ml), NaHCO₃ (25 mg) y se agrega NaI (5 mg). La mezcla se agita a 120°C durante 3 h, se enfría hasta ta, se diluye con ácido acético (0,2 ml) y se separa por HPLC prep. (Waters Symmetry C18 19x50mm 5 μm, 10 hasta 95 % acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%) para dar los productos deseados como resinas incoloras a amarillo pálido.

Ejemplo	R	CL-EM	
		t_R (min)	$[M+H]^+$
255		0,85	382,39
256		0,89	396,38
257		0,83	398,41
258		0,83	412,42
259		1,27	426,37

Ejemplo 260: Ensayo de GTP α S para determinar los valores de CE₅₀

Se realizan ensayos de GTP α S en placas de microtitulación de 96 pocillos (Nunc, 442587) en un volumen final de 200 μ l, usando preparaciones de membrana de células CHO que expresan el receptor S1P1 humano recombinante. Las condiciones del ensayo son Hepes 20 mM (Fluka, 54461), NaCl 100 mM (Fluka, 71378), MgCl₂ 5 mM (Fluka, 63064), 0,1% BSA (Calbiochem, 126609), GDP 1 μ M (Sigma, G-7127), DMSO 2,5% (Fluka, 41644), 50 pM ³⁵S-GTP α S (Amersham Biosciences, SJ1320). El pH es de 7,4. Los compuestos de prueba se disuelven y se diluyen en 100% DMSO y se pre-incuban a temperatura ambiente durante 30 min en 150 μ l del buffer de ensayo anterior, en ausencia de ³⁵S-GTP α S. Luego del agregado de 50 μ l de ³⁵S-GTP α S, el ensayo se incuba durante 1 h a temperatura ambiente. Se termina el ensayo por transferencia de la mezcla de reacción a una placa Multiscreen (Millipore, MAHFC1H60) usando un cosechador de células de Packard Biosciences, y las placas se lavan con Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ 10 mM enfriado con hielo (70%/30%), se secan, se sellan en la parte inferior y, luego del agregado de 25 μ l de MicroScint20 (Packard Biosciences, orden # 6013621), se sellan en la parte superior. Se mide el ³⁵S-GTP α S unido a la membrana con un TopCount de Packard Biosciences.

EC₅₀ es la concentración de de agonista que induce el 50% de unión específica máxima de ³⁵S-GTP α S. La unión específica se determina restando la unión no específica a la unión máxima. La unión máxima es la cantidad de cpm adherido a la placa Multiscreen en presencia de 10 μ M de S1P. La unión no específica es la cantidad de unión en ausencia de un agonista en el ensayo.

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

Tabla 1:

Compuesto del Ejemplo	CE ₅₀ [nM]
1	12
2	3
13	13
31	6
37	58
48	2
60	1,4
64	4
96	1,0
99	1,1
149	2
175	28
233	2,3
234	2,7
237	2,9
239	0,8
244	1,1

Ejemplo 261: Valoración de la eficacia *in vivo*

La eficacia de los compuestos de Fórmula (I) se valoró midiendo los linfocitos en la circulación luego de la administración oral de 3 a 30 mg/kg de un compuesto de Fórmula (I) a ratas Wistar macho con presión arterial normal. Se albergaron los animales en condiciones de clima controlado con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad, y tienen acceso libre a comida balanceada normal para rata y agua potable. Se toman muestras de sangre antes y 3, 6 y 24 h después de la administración del fármaco. Se somete la sangre total a hematología usando el sistema Advia Hematology (Bayer Diagnostics, Zürich, Switzerland).

Todos los datos se presentan como promedio $\pm$ SEM. Los análisis estadísticos se realizan por análisis de varianza (ANOVA) usando Statistica (StatSoft) y el procedimiento de Student-Newman-Keuls para múltiples comparaciones. La hipótesis nula se rechaza cuando $p < 0,05$.

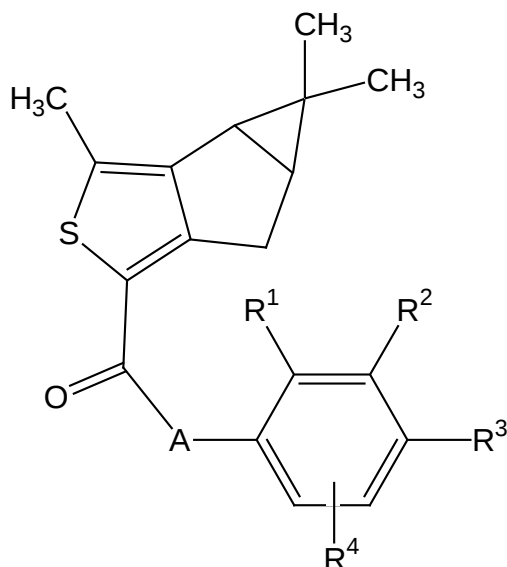
Como ejemplo, la Tabla 2 muestra el efecto sobre los recuentos de linfocitos 6 h luego de la administración oral de 10 mg/kg de tres compuestos de la presente invención a ratas Wistar macho con presión arterial normal comparado con un grupo de animales tratados solo con vehículo.

Tabla 2:

Compuesto del Ejemplo	Recuento de linfocitos
71	-68%
82	-59%
107	-59%

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en por tiofenos de la Fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

5 **A** representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, o $-\text{CH}_2-\text{NH}-$;

R¹ representa hidrógeno, alquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-5} , o halógeno;

R² representa hidrógeno, alquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-5} , trifluorometilo, trifluorometoxi, o halógeno;

R³ representa 2,3-dihidroxipropilo, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, (ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, (ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil C_{1-5} éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil C_{1-5} éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil C_{1-5} éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propilo, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{CO}-\text{NHR}^{31}$, 1-(1-(3-carboxi-azetidil))-2-acetilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidinil))-2-acetilo, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidinil))-2-acetilo, 1-(1-(3-carboxi-azetidil))-3-propionilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidinil))-3-propionilo, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidinil))-3-propionilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, 2-pirrolidin-1-il-etoxi, 3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-piperazin-1-il-etoxi, 2-[4-(alquilo C_{1-5})-piperazin-1-il]-etoxi, 2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etoxi, 3-piperazin-1-il-propoxi, 3-[4-(alquilo C_{1-5})-piperazin-1-il]-propoxi, 3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-morfolin-4-il-etoxi, 3-morfolin-4-il-propoxi, 2-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(alquil C_{1-5} éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 2-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(alquil C_{1-5} éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$, 1-(1-(3-carboxi-azetidil))-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 3-carbamoil-propoxi, 3-(alquilo C_{1-5} carbamoil)propoxi, 3-(2-hidroxi-etilcarbamoil)propoxi, $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(alquil C_{1-5} éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-piperazin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(alquilo C_{1-5})-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi, $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{NHCO}-\text{R}^{31}$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHSO}_2\text{R}^{33}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{33}$, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHSO}_2\text{R}^{33}$, $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$

$\text{CH}_2\text{-NHSO}_2\text{R}^{33}$, $-\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_k\text{-NHCOR}^{34}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH(OH)-CH}_2\text{-NHCOR}^{34}$, $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_m\text{-NHCOR}^{34}$, o $-\text{OCH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-NHCOR}^{34}$;

R³¹ representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2-alcoxi-etilo C₁₋₅, 3-hidroxipropilo, 3-alcoxi-propilo C₁₋₅, 2-aminoetilo, 2-(alquilamino C₁₋₅)etilo, 2-(di-(alquilo C₁₋₅)amino)etilo, carboximetilo, alquilo C₁₋₅carboximetilo, 2-carboxietilo, o 2-(alquilo C₁₋₅carboxi)etilo;

R³² representa hidrógeno, metilo, o etilo;

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

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

k representa el número entero 1, 2, o 3;

m representa el número entero 1 o 2;

n representa 0, 1, o 2; y

R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₅, metoxi o halógeno;

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual **R**³ representa 2,3-dihidroxipropilo, $-\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_k\text{-NR}^{31}\text{R}^{32}$, (ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, (ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il-metilo, (ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propilo, $-\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-CONR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{CO-NHR}^{31}$, 1-(1-(3-carboxi-azetidil))-2-acetilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidinil))-2-acetilo, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidinil))-2-acetilo, 1-(1-(3-carboxi-azetidil))-3-propionilo, 1-(1-(2-carboxi-pirrolidinil))-3-propionilo, 1-(1-(3-carboxi-pirrolidinil))-3-propionilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH(OH)-CH}_2\text{-NR}^{31}\text{R}^{32}$, 2-hidroxi-3-metoxi-propoxi, $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_m\text{-NR}^{31}\text{R}^{32}$, 2-pirrolidin-1-il-etoxi, 3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-piperazin-1-il-etoxi, 2-[4-(alquilo C₁₋₅)-piperazin-1-il]-etoxi, 2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etoxi, 3-piperazin-1-il-propoxi, 3-[4-(alquilo C₁₋₅)-piperazin-1-il]-propoxi, 3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-morfolin-4-il-etoxi, 3-morfolin-4-il-propoxi, 2-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 2-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, $-\text{O-CH}_2\text{-CONR}^{31}\text{R}^{32}$, 1-(1-(3-carboxi-azetidil))-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 1-(1-(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il)-1-oxo-2-etoxi, 3-carbamoil-propoxi, 3-(alquilo C₁₋₅carbamoil)propoxi, 3-(2-hidroxietilcarbamoil)propoxi, $-\text{OCH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-NR}^{31}\text{R}^{32}$, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-piperazin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(alquilo C₁₋₅)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi, $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{NHCO-R}^{31}$, $-\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_k\text{-NHSO}_2\text{R}^{33}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH(OH)-CH}_2\text{-NHSO}_2\text{R}^{33}$, $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_m\text{-NHSO}_2\text{R}^{33}$, $-\text{OCH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-NHSO}_2\text{R}^{33}$, $-\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_k\text{-NHCOR}^{34}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH(OH)-CH}_2\text{-NHCOR}^{34}$, $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_m\text{-NHCOR}^{34}$, o $-\text{OCH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-NHCOR}^{34}$, en los que **R**³¹, **R**³², **R**³³ y **R**³⁴ son como se los definió en la reivindicación 1, y **R**⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₅ o halógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que los compuestos representados en la Fórmula (I) constituyen el isómero (1aS, 5aR) del derivado de 1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentaleno.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que **A** representa $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que **A** representa $-\text{NH-CH}_2\text{-}$.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que **A** representa $-\text{CH}_2-\text{O}-$.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **R¹** representa hidrógeno, y **R²** y **R⁴** representan un grupo metilo.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que **R⁴** está en la posición orto con respecto a **R³**.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **R¹** representa hidrógeno, **R²** representa un grupo metilo, y **R⁴** representa un grupo etilo en la posición orto con respecto a **R³**.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **R¹** representa hidrógeno, **R²** representa un grupo metoxi, y **R⁴** representa cloro o fluoro ambos en la posición orto con respecto a **R³**.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que **R¹** representa hidrógeno, **R²** representa un grupo metilo y **R⁴** representa cloro en la posición orto con respecto a **R³**.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 11, en el que **R³** representa 2,3-dihidroxipropilo, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, (ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, (ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il-metilo, (ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il-metilo, (alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il-metilo, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etilo, 3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propilo, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propilo, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{CO}-\text{NHR}^{31}$, o $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ y en los que **R³¹** y **R³²** son como se los definió en la reivindicación 1.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que **R³** representa $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, 2-pirrolidin-1-il-etoxi, 3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-piperazin-1-il-etoxi, 2-[4-(alquilo₁₋₅)-piperazin-1-il]-etoxi, 2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-etoxi, 3-piperazin-1-il-propoxi, 3-[4-(alquilo₁₋₅)-piperazin-1-il]-propoxi, 3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-morfolin-4-il-etoxi, 3-morfolin-4-il-propoxi, 2-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 2-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$, 3-carbamoil-propoxi, 3-(alquilo₁₋₅carbamoil)propoxi, 3-(2-hidroxietilcarbamoil)propoxi, $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(alquil₁₋₅ éster del ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-piperazin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(alquilo₁₋₅)-piperazin-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi, o 2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propoxi y en los que **R³¹** y **R³²** son como se los definió en la reivindicación 1.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que **R³** representa $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$, o $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, en los que **R³¹** representa metil o 2-hidroxietilo, y **R³²** representa hidrógeno.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que **R³** representa $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, 2-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-etoxi, 2-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 2-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-etoxi, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, 3-[(ácido azetidin-3-carboxílico)-1-il]-2-hidroxipropoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-3-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(ácido pirrolidin-2-carboxílico)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-pirrolidin)-1-il]-propoxi, 2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-piperazin-1-il-propoxi, 2-hidroxi-3-[4-(alquilo₁₋₅)-piperazin-1-il]-propoxi y en los que **R³¹** y **R³²** son como se los definió en la reivindicación 1.
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que **R³** representa $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHSO}_2\text{R}^{33}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{33}$, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHSO}_2\text{R}^{33}$, $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{33}$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHCOR}^{34}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{34}$, $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{34}$, o $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{34}$ y en los que **R³³** y **R³⁴** son como se los definió en la reivindicación 1.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- 3-[4-(3-amino-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 5 3-[4-(3-metilamino-propil)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 3-{4-[3-(2-hidroxi-etilamino)-propil]-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 3-{4-[3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-propil]-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 10 1-{4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-bencil}-ácido azetidin-3-carboxílico,
- ácido 3-(2-hidroxi-3-{2-metil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-propilamino)-propionico,
- 15 3-[3-cloro-4-(2-hidroxi-3-metilamino-propoxi)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- ácido 3-(3-{2-cloro-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-propionico,
- 3-[3,5-dimetil-4-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 20 3-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 3-{4-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 3-{4-[2-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-etoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 25 3-[3,5-dimetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- ácido 1-(2-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-etil)-azetidin-3-carboxílico,
- 30 3-{4-[3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- ácido (3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-propilamino)-acético
- 35 3-[4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 3-[4-(2-hidroxi-3-metilamino-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 3-{4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 40 3-{4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-propoxi]-3,5-dimetil-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- ácido (3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-acético,
- 45 ácido 1-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-azetidin-3-carboxílico,
- 2-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-acetamida,

- 2-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida,
- 3-{3-etil-4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-5-metil-fenil}-1-((1aR,5aS)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 5 3-[3-cloro-5-metoxi-4-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 3-[3-cloro-4-(2-dimetilamino-etoxi)-5-metoxi-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 10 3-{3-cloro-4-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etoxi]-5-metoxi-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- ácido 1-(2-{2-cloro-6-metoxi-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-etil)-azetidin-3-carboxílico,
- 3-{3-cloro-4-[3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-5-metoxi-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 15 3-{3-cloro-4-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)-propoxi]-5-metoxi-fenil}-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- ácido 3-(3-{2-cloro-6-metoxi-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propilamino)-propionico,
- 20 3-[3-cloro-4-(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-5-metil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- N-(2-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-etil)-metansulfonamida,
- (2-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-etil)-amida del ácido etansulfónico,
- 25 (2-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-etil)-amida del ácido propan-1-sulfónico,
- N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-propil)-metansulfonamida,
- 30 N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-metansulfonamida,
- (3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-amida del ácido etansulfónico,
- (3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-amida del ácido propan-1-sulfónico ,
- 35 N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida, y
- N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-propil)-2-hidroxi-acetamida.
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- 40 3-[4-(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 2-amino-N-(3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-acetamida,
- 3-{2,6-dimetil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-propionamida,
- 45 3-[4-(2,3-dihidroxi-propil)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aR,5aS)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,

- N-(3-{2-etil-6-metil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenoxi}-2-hidroxi-propil)-2-hidroxi-acetamida,
- 3-{2-etil-6-metil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-N-(2-hidroxi-etil)-propionamida,
- 5 3-{2-etil-6-metil-4-[3-oxo-3-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propil]-fenil}-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-propionamida,
- 3-[3,5-dicloro-4-(2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona,
- 10 3-[4-(2-hidroxi-etilamino)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona, and
- 3-[4-(3-hidroxi-propilamino)-3,5-dimetil-fenil]-1-((1aS,5aR)-1,1,2-trimetil-1,1a,5,5a-tetrahidro-3-tia-ciclopropa[a]pentalen-4-il)-propan-1-ona.
19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.
- 15 20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, para su uso como medicamento.
21. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con un sistema inmunitario activado.
- 20 22. El uso de acuerdo con la reivindicación 21 para la prevención o el tratamiento de enfermedades o los trastornos seleccionados del grupo que consiste en rechazo de órganos transplantados seleccionados de riñón, hígado, corazón y pulmón; enfermedades del injerto versus huésped provocadas por el trasplante de células madre; síndromes autoinmunitarios seleccionados de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriática, enfermedad de Crohn, y tiroiditis de Hashimoto; y dermatitis atópica.