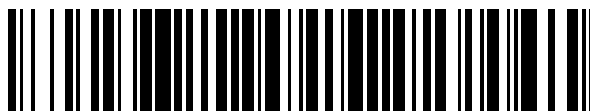


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 155**

51 Int. Cl.:
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07816580 .0**
96 Fecha de presentación: **16.10.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2093228**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.08.2009**

54 Título: **Derivados de pirrolina-2-ona contra el factor de necrosis tumoral liberado por células, métodos de preparación y sus usos**

30 Prioridad:
15.11.2006 CN 200610129420

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.06.2012

73 Titular/es:
TIANJIN HEMAY BIO-TECH CO., LTD.
XIAO YUAN XIN CUN, 31-101 TEDA
TIANJIN 300457, CN

72 Inventor/es:
ZHANG, Hesheng

74 Agente/Representante:
Lazcano Gainza, Jesús

ES 2 383 155 T3

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

DESCRIPCIÓN

5 Derivados de pirrolina-2-ona contra el factor de necrosis tumoral liberado por células, métodos de preparación y sus usos

La invención se refiere a los derivados de pirrolina-diona como inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) liberado por las células, el método para su preparación, y un método de uso de los mismos como agentes farmacéuticos.

10 El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una citoquina, que se produce principalmente por los macrófagos mononucleares. Cuando se administra a humanos y animales produce inflamación, fiebre, trastornos cardiovasculares, hemorragia, coagulación de la sangre y una serie de reacciones agudas similares a una infección aguda y shock. Por otra parte, el TNF α excesivo o incontrolado en animales o humanos a menudo indica una de las siguientes enfermedades:

15 1) Endotoxemia y/o síndrome de shock tóxico (Tracey y otros, Nature 330, 662-4 1987; Hinshaw y otros, Circ Shock 30, 279-92 (1990));

20 2) Caquexia (Dezube y otros, Laucet, 335 (8690), 662 (1990)); o

3) Síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS) (Millar y otros, Laucet 2 (8665), 712-714 (1989)).

25 El TNF α también juega un papel importante en enfermedades de resorción ósea como la artritis (Betolinni y otros, Nature 319, 516-8 (1986)). Además, los experimentos in vitro e in vivo han mostrado que el TNF α puede estimular la resorción ósea por estimulación de la formación y la activación de los osteoclastos e inhibición de la formación del hueso.

30 En la actualidad, la enfermedad más común relacionada con los TNF α liberados por un tumor y el tejido del huésped es la hipercalcemia, la cual está estrechamente relacionada con los tumores malignos (Calci. Tissue Int. (US) 46 (Supl.), S3-10 (1990)). También se ha observado que la respuesta inmune está estrechamente relacionada con un aumento de la concentración de TNF α en el suero del paciente después del trasplante de médula ósea (Holler y otros, Blood, 75 (4), 1011-1016 (1990)).

35 También está relacionado con los niveles sanguíneos elevados de TNF α la malaria del tipo tallo cerebral con síndrome neurogénico hiperagudo fatal, que es el tipo más peligroso de malaria. Cuando se produce este tipo de malaria, los niveles séricos de TNF α están directamente relacionados con la enfermedad, que ocurre a menudo durante un ataque agudo de paludismo en los pacientes (Grau y otros, N. Engl. J. Med. 320 (24), 1586-1591 (1989)).

40 El TNF α también juega un papel importante en la neumonía crónica. El almacenamiento de partículas que contienen silicio puede causar silicosis. La silicosis es un tipo de insuficiencia respiratoria progresiva, como consecuencia de la fibrosis de los tejidos pulmonares. Un anticuerpo TNF α en un modelo patológico en animales puede bloquear el progreso de la fibrosis pulmonar en ratones causada por el polvo de sílice (Pignet y otros, Nature, 344:245-7 (1990)). También se comprobó en experimentos con animales que los niveles de TNF α son anormalmente altos en el suero de los animales con fibrosis pulmonar causada por el polvo de sílice o polvo de amianto (Bissonnette y otros, Inflammation 13 (3), 329-339 (1989)). Una investigación patológica revela que los niveles de TNF α en los tejidos pulmonares de pacientes con sarcoidosis pulmonar es mucho mayor que los de la gente común (Baughman y otros, J. Lab. Clin. Med. 115 (1), 36-42 (1990)). Esto sugiere que los inhibidores de TNF α puede tener una gran importancia en el tratamiento de las enfermedades pulmonares crónicas y las lesiones de pulmón.

55 Una razón para la inflamación que ocurre en pacientes con lesión por reperfusión pueden ser niveles anormales de TNF α , y se considera como la causa principal de la inducción de lesión tisular causada por la isquemia (Uadder y otros, PNAS 87, 2643-6 (1990)).

60 Además, se ha demostrado que el TNF α puede iniciar la replicación retroviral que incluye la del VIH-1 (Duh y otros, Proc. Nat. Acad. Sci., 86, 5974-8 (1989)). Las células T necesitan ser activadas antes que el VIH las invada. Una vez que las células T activadas son infectadas por el virus (VIH), esas células T deben permanecer en un estado activado de manera que los genes del virus del VIH se puedan expresar y/o reproducir correctamente. Las citoquinas, especialmente el TNF α , juegan un papel importante en el proceso

de expresión de la proteína del VIH o de la replicación viral regulada por las células T. Por lo tanto, la inhibición de la producción de TNF α a su vez puede inhibir la replicación del VIH en las células T (Poll y otros, Proc. Nat. Acad. Sci., 87:782–5 (1990); Monto y otros, Blood 79, 2670 (1990); Poll y otros, AIDS Res. Human Retrovirus, 191–197 (1992)).

5

El cAMP puede regular muchas funciones de las células, como respuesta inflamatoria, incluyendo el asma y la inflamación (Lome y Cheng, Drugs of the future, 17 (9), 799–807, 1992). Cuando se produce una inflamación, la concentración de cAMP incrementada en las células blancas inhibe la activación de las células blancas, y luego libera factores reguladores de la inflamación, incluyendo el TNF α con el fin de exacerbar la inflamación. En consecuencia, la inhibición de la liberación de TNF α puede aliviar enfermedades inflamatorias como el asma.

10

Yu Yanyan y otros han encontrado que el TNF α juega un papel importante en el proceso de necrosis hepática en pacientes con hepatitis viral. (Yu Yanyan, etc., Chinese Journal of Internal Medicine 1996, 35:28–31). Esto demuestra que los inhibidores del TNF α pueden desempeñar un importante papel en el tratamiento de enfermedades hepáticas crónicas y el daño hepático.

15

Li Yingxu y otros han encontrado que los niveles de síntesis y secreción de factores de necrosis tumoral en monocitos en la sangre periférica de pacientes con enfermedad hepática crónica aumentan, lo que induce la secreción de otras citoquinas (por ejemplo, la IL-1 β , IL-6 e IL-8). Todas estas citoquinas incluyendo los factores de necrosis tumoral están involucrados en el proceso de lesión de los hepatocitos (Journal of Qiqihar Medical Colleg, 22 (10):1119–1120, 2001). Los resultados del estudio coinciden con las conclusiones de Yoshioka y otros (Hepatology, 1989, 10:769–777) y Wang Xin, y otros (Chinese Journal of Infectious Diseases, 1997, 15 (2): 85–88). También se ha encontrado que la talidomida, el inhibidor de TNF α , es capaz de inhibir la secreción de TNF α de los monocitos en la sangre periférica de pacientes con hepatitis, lo que establece las bases para la aplicación de los inhibidores de TNF α para el tratamiento de la hepatitis, cirrosis y cáncer de hígado.

20

25

Mediante la promoción de la biosíntesis y la liberación de citoquinas inflamatorias (Abboud H.E. Kidney Int.. 1993, 43: 252–267), la expresión creciente de moléculas de adhesión celular (Egido J. y otros, Kidney Int. 1993, 43 (Suppl 39): 59–64), y la estimulación de la biosíntesis y la liberación de prostaglandinas G2 (PGG2) y el factor activador de plaquetas (PAF) (Cammusi G. y otros, Kidney Int., 43 (suppl 39): 32–36), el TNF α puede inducir una serie de respuestas inflamatorias, incluyendo la agregación y la adhesión de las células inflamatorias, aumentar la dilatación y permeabilidad de los capilares sanguíneos, provocar fiebre, aumento de los niveles sanguíneos de granulocitos neutrófilos, y la hemodinámica de cambio que conduce a la lesión de las células renales. Muchos estudios sugieren que el TNF α juega un papel importante en la ruptura y el deterioro de la nefritis.

30

35

El TNF α está implicado en la regulación de las funciones inmunes por medio de la activación de los macrófagos, la estimulación inmunológica de la proliferación de los linfocitos T, la regulación de la diferenciación de los linfocitos B y el mejoramiento de la citotoxicidad de las células asesinas naturales (NK).

40

Por lo tanto, disminuir los niveles de TNF α y/o aumentar los niveles de cAMP constituye un medio eficaz para el tratamiento de muchas enfermedades de tumores malignos, inflamatorias, infecciosas, inmunitarias, incluidas, pero sin limitarse a, shock séptico, shock endotóxico, shock hemodinámico, síndrome séptico, lesiones post isquémicas por reperfusión, malaria, infecciones por micobacterias, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo inmunológico del trasplante, cáncer, enfermedades autoinmunes, infecciones oportunistas en el SIDA, artritis reumatoide (AR), hepatitis, nefritis, espondilitis reumatoide, y así sucesivamente .

45

En los últimos años, los anticuerpos TNF α han hecho un gran avance en el tratamiento clínico de la artritis, y se han convertido en una herramienta indispensable en el tratamiento de la artritis. Sin embargo, los fármacos de anticuerpos tienen como desventajas el precio elevado, la difícil producción y la inmunotoxicidad. En consecuencia, la investigación y el desarrollo de inhibidores de TNF α de moléculas pequeñas que tengan baja toxicidad y alta eficacia son de gran beneficio social y tiene un alto valor económico.

50

El documento WO98/54170A describe 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-ftalimidias sustituidas y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolinas sustituidas, y el método para reducir los niveles de TNF α y el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes en un mamífero mediante la administración de los mismos.

55

El documento WO2007/084455A describe nuevos derivados de hidantoína que pueden inhibir las

60

metaloproteinasas de matriz (MMP), una desintegrina y metaloproteasas (ADAMs) y/o enzimas convertidoras del factor de necrosis tumoral α (TACE), y al hacerlo impiden la liberación de TNF α .

5 El documento CN-A-1 939922 describe derivados de 5H-tieno(3,4-c)pirrol-4,6-diona que son activos como inhibidores del TNF liberados por las células.

El documento US2006019928 A1 describe compuestos de heteroarilo tricíclicos útiles para el tratamiento de afecciones asociadas a la quinasa p38.

10 El documento US2006199836 A1 describe compuestos de tienopiridina capaces de modular la estabilidad y/o actividad del factor inducible por hipoxia (HIF).

El documento CN-A-1 844118 describe derivados de piperidina-2,6-diona que son activos como inhibidores del TNF α liberados por las células.

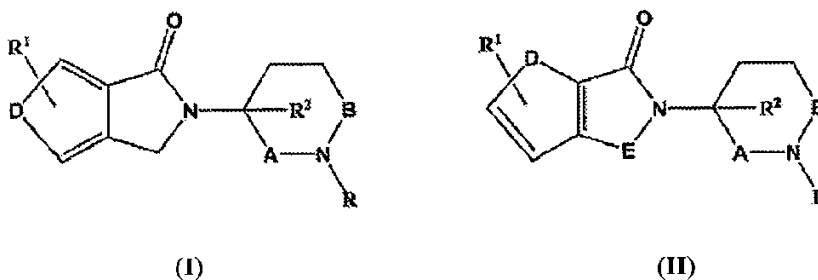
15 Sin embargo, se necesitan inhibidores de TNF α de moléculas pequeñas adicionales que tengan baja toxicidad y una mayor eficiencia.

20 En vista de los problemas anteriormente descritos, es un objetivo de la invención proporcionar un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo, que inhibe la liberación de TNF α en las células.

Es otro objetivo de la invención proporcionar una preparación farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo que inhibe la liberación del TNF α en las células.

25 Es aún otro objetivo de la invención proporcionar un método para preparar un compuesto que inhibe la liberación del TNF α en las células.

Para lograr los objetivos mencionados, de acuerdo con una modalidad de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II),



30 en donde

A, B y E representan independientemente CH₂, o CO;

35 D representa S, NH, o NC₁₋₆ alquilhidrocarbilo;

R representa H, C₁₋₆ alquilhidrocarbilo, o R³,

40 R¹ en cada aparición representa independientemente H, o independientemente una o dos apariciones iguales o diferentes de F, Cl, Br, C₁₋₄alquilhidrocarbilo, OH, OC₁₋₄alquilhidrocarbilo, NO₂, NHC(O)C₁₋₄ alquilhidrocarbilo, NH₂, NH(C₁₋₄ alquilhidrocarbilo), o N(C₁₋₄ alquilhidrocarbilo)₂;

45 R² en cada aparición representa F, CF₃, H o C₁₋₄ alquilo,

R³ en cada aparición representa (CH₂)_mR⁴ y m representa un número entero de 1 a 6;

R⁴ representa F, Cl, H, C₁₋₄alquilhidrocarbilo, OH, OC₁₋₄alquilhidrocarbilo, NHC(O)C₁₋₄alquilhidrocarbilo, NH₂, NH(C₁₋₄ alquilhidrocarbilo), N(C₁₋₄alquilhidrocarbilo)₂, o O₂CR⁵;

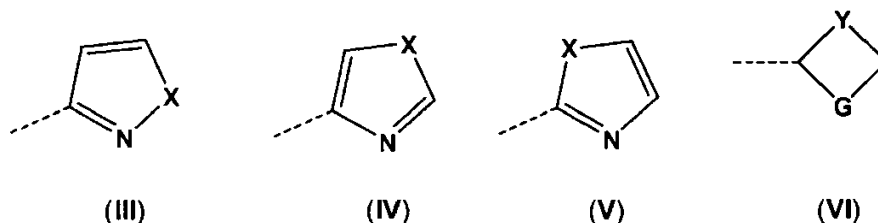
50 R⁵ representa CHR⁶NR⁷R⁸, CHR⁶NR⁹C(O)CHR¹⁰NR⁷R⁸, heterociclo W, o CHR⁶NR⁹C(O)W;

R^6 , R^9 y R^{10} representan independientemente H o C_{1-4} alquilhidrocarbilo;

5 R^7 y R^8 representan independientemente H, C_{1-4} alquilhidrocarbilo o tomados juntos en combinación representan 1,3-propilideno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, o 1,6-hexilideno, y

W representa un heterociclo saturado o insaturado de cuatro a ocho miembros.

10 Cuando W representa un heterociclo, el heterociclo es un heterociclo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros o un heterociclo aromático y comprende uno o más heteroátomos, tales como N, O o S, en particular 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 3-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, o es un heterociclo seleccionado entre un compuesto de la Fórmula (III), (IV), (V), o (VI), en la que G representa O, S, -NR", Y representa 1,2-etilideno, 1,3-propilideno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, 1,6-hexilideno, CH_2OCH_2 , CH_2SCH_2 , o $CH_2NR^{12}CH_2$, Y R^{11} , R^{12} representan independientemente H, C_{1-4} alquilhidrocarbilo.



15

20 Cuando R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} representan independientemente C_{1-4} alquilhidrocarbilo, el C_{1-4} alquilhidrocarbilo es una cadena lineal o ramificada de alquilhidrocarbilo, y se sustituye con F, CN, OH, COOH, C(O)NH₂, NHC(O)R¹³, NR¹⁴R¹⁵, NHC(O)NH₂, NHC(NH)NH₂O¹⁶, SR¹⁷, fenilo, o fenilo sustituido, en donde R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} representan independientemente H o C_{1-4} alquilhidrocarbilo.

20

25 R^7 y R^8 tomados juntos en combinación representan 1,3-propilideno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, o 1,6-hexilideno, y se sustituyen por F, CN, OH, COOH, C(O)NH₂, NHC(O)R¹³, NR¹⁴R¹⁵, NHC(O)NH₂, NHC(NH)NH₂O¹⁶, SR¹⁷, fenilo, o fenilo sustituido, en donde R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{17} representan independientemente H o C_{1-4} alquilhidrocarbilo.

25

30 En una modalidad de la invención se proporcionan experimentos que muestran la inhibición del TNF α en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) estimuladas por lipopolisacárido (LPS) por un compuesto representado por la Fórmula (I), o la Fórmula (II). Los resultados de los experimentos se muestran en la Tabla 1. Los resultados muestran que la actividad de la mayoría de los compuestos de la invención es mayor que el de la talidomida, una composición farmacéutica clínica ampliamente usada.

30

35 El compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II) adecuado para usarse como una composición farmacéutica comprende los compuestos en los que m representa un número entero de 1 a 4, particularmente 1, 2 ó 3.

35

40 El compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II) adecuado para usarse como una composición farmacéutica comprende los compuestos en donde R^1 representa H, o una o dos apariciones iguales o diferentes de F, Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, NH₂, NHCH₃, NHCH₂CH₃, N(CH₃)₂, y en particular H, F, o NH₂.

40

El compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II) adecuado para usarse como una composición farmacéutica comprende los compuestos en donde R^2 representa H, F o CH₃.

45

45 El compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II) adecuado para usarse como una composición farmacéutica comprende los compuestos donde R representa H, metilo, etilo o $(CH_2)_{1-4}R^4$, y R^4 representa H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, NH₂, NHCH₃, NHCH₂CH₃, N(CH₃)₂, o O₂CR⁵, y R^5 representa CHR⁶NR⁹R⁷, y R^6 representa H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, o CH(CH₃)CH₂CH₃, R^7 y R^8 representan independientemente H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, o CH(CH₃)CH₂CH₃, o tomados juntos en combinación representan 1,4-butileno, 1,5-pentileno, o O₂CR⁵, R^5 representa 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirrolidina, 2-(N-metil)pirrolidina, 2-(N-etil)pirrolidina, 2-(N-propil)pirrolidina, o 2-(N-isopropil)pirrolidina.

50

Cuando el compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II) es un isómero R/S, este es un isómero R, o un isómero S, o un racemato.

- 5 Cuando el compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II) se define como un isómero E/Z, este es un isómero E, o un isómero Z, o una mezcla de un isómero E y un isómero Z.

El compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II) adecuado para usarse como ingrediente activo medicinal puede ser un profármaco o un metabolito del compuesto.

10

El compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II) adecuado para usarse como ingrediente activo medicinal incluye pero no se limita a los compuestos siguientes:

15

1. 3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1-piperidina-2,6-diona;

2. 3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;

3. 3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1-metilpiperidina-2,6-diona;

20

4. 3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1-etil piperidina-2,6-diona;

5. 3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1-(2-metoxi- etil)piperidina-2,6-diona;

25

6. 3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1,3-dimetil-piperidina-2,6-diona;

7. 3-(1-nitro-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1-piperidina-2,6-diona;

8. 3-(1-nitro-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1-metilpiperidina-2,6-diona;

30

9. (±)-3-(1-nitro-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;

10. (*R*)-3-(1-nitro-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;

35

11. (*S*)-3-(1-nitro-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;

12. (*R*)-3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;

13. (*S*)-3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;

40

14. (±)-3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;

15. (*R*)-3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1,3-dimetil-piperidina-2,6-diona;

45

16. (*S*)-3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1,3-dimetil-piperidina-2,6-diona

17. (±)-3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1,3-dimetil-piperidina-2,6-diona;

18. (*R*)-3-(1-metilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;

50

19. (*S*)-3-(1-metilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;

20. (±)-3-(1-metilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;

55

21. (*R*)-3-(1-etilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;

22. (*S*)-3-(1-etilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;

23. (±)-3-(1-etilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;

60

24. (*R*)-3-(1-dimetilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;

25. (*S*)-3-(1-dimetilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;

26. (±)-3-(1-dimetilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
- 5 27. (*R*)-3-(1-propilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
28. (*S*)-3-(1-propilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
29. (±)-3-(1-propilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
- 10 30. (*R*)-3-(1-isopropilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
31. (*S*)-3-(1-isopropilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
- 15 32. (±)-3-(1-isopropilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
33. (*R*)-3-(1-metiletilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
34. (*S*)-3-(1-metiletilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
- 20 35. (±)-3-(1-metiletilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
36. (*R*)-3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-etil piperidina-2,6-diona;
- 25 37. (*S*)-3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-etil piperidina-2,6-diona;
38. (±)-3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-etil piperidina-2,6-diona;
39. (*R*)-3-(1-acetilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
- 30 40. (*S*)-3-(1-acetilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
41. (±)-3-(1-acetilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
- 35 42. 3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1-etil piperidina-2,6-diona;
43. 3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1-(2-idroxi-etil)piperidina-2,6-diona;
44. 3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1-propil piperidina-2,6-diona;
- 40 45. 3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1-(3-idroxi-propil)-piperidina-2,6-diona;
46. 3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1-(3-metoksi-propil) piperidina-2,6-diona;
- 45 47. 3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1-isopropil-piperidina-2,6-diona;
48. 3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1-(2-idroxi-propil)piperidina-2,6-diona;
49. 3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1-(2-metoksi-propil)piperidina-2,6-diona;
- 50 50. 3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1-butil piperidina-2,6-diona;
51. 3-(1-metilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1-metilpiperidina-2,6-diona;
- 55 52. 3-(1-metilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1-etil piperidina-2,6-diona;
53. 3-(1-metilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-1-(2-metoksi-etil) piperidina-2,6-diona;
54. (*R*)-3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metil-1-etil piperidina-2,6-diona;
- 60 55. (*S*)-3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metil-1-etil piperidina-2,6-diona;
56. (±)-3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metil-1-etil piperidina-2,6-diona;

57. (R)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-metil-1-propil piperidina-2,6-diona;
58. (S)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-metil-1-propil piperidina-2,6-diona;
59. (±)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-metil-1-propil piperidina-2,6-diona;
60. (R)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-metil-1-(2-idroxiutil)piperidina-2,6-diona;
61. (S)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-metil-1-(2-idroxiutil)piperidina-2,6-diona;
62. (±)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-metil-1-(2-idroxiutil)piperidina-2,6-diona;
63. (R)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-metil-1-(2-metoksi-util)piperidina-2,6-diona;
64. (S)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-metil-1-(2-metoksi-util)piperidina-2,6-diona;
65. (±)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-metil-1-(2-metoksi-util)piperidina-2,6-diona;
66. 3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-1-(metoxicarbonilmetil)piperidina-2,6-diona;
67. 3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-1-(etoxicarbonilmetil)piperidina-2,6-diona;
68. 3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-1-(metoxicarbonilmetil)piperidina-2,6-diona;
69. 3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-1-(etoxicarbonilmetil)piperidina-2,6-diona;
70. 3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-1-(metoxicarboniletil)piperidina-2,6-diona;
71. 3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-1-(etoxicarboniletil)piperidina-2,6-diona;
72. (R)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-metil-1-idroximetil-piperidina-2,6-diona;
73. (S)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-metil-1-til-idroximetil-piperidina-2,6-diona;
74. (±)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-metil-1-idroximetil-piperidina-2,6-diona;
75. (R)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-idroximetil-piperidina-2,6-diona;
76. (S)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-idroximetil-piperidina-2,6-diona;
77. (±)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-idroximetil-piperidina-2,6-diona;
78. (R)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoropiperidina-2,6-diona;
79. (S)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoropiperidina-2,6-diona
80. (±)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoropiperidina-2,6-diona;
81. (R)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoropiperidina-2,6-diona;
82. (S)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoropiperidina-2,6-diona;
83. (±)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoropiperidina-2,6-diona;
84. (R)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-metilpiperidina-2,6-diona;
85. (S)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-metilpiperidina-2,6-diona;
86. (±)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-metilpiperidina-2,6-diona;

87. (R)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-etil piperidina-2,6-diona;
- 5 88. (S)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-etil piperidina-2,6-diona;
89. (±)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-etil piperidina-2,6-diona;
90. (R)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-propil piperidina-2,6-diona;
- 10 91. (S)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-propil piperidina-2,6-diona;
92. (±)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-propil piperidina-2,6-diona;
93. (R)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-(2-metoxietil) piperidina-2,6-diona;
- 15 94. (S)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-(2-metoxietil) piperidina-2,6-diona;
95. (±)-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-(2-metoxietil) piperidina-2,6-diona;
- 20 96. (R)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-hidroximetil-piperidina-2,6-diona;
97. (S)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-hidroximetil-piperidina-2,6-diona;
- 25 98. (±)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-hidroximetil-piperidina-2,6-diona;
99. (R)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-metilpiperidina-2,6-diona;
100. (S)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-metilpiperidina-2,6-diona;
- 30 101. (±)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-metilpiperidina-2,6-diona;
102. (R)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-etil piperidina-2,6-diona;
103. (S)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-etil piperidina-2,6-diona;
- 35 104. (±)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-etil piperidina-2,6-diona;
105. (R)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-propil piperidina-2,6-diona;
- 40 106. (S)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-propil piperidina-2,6-diona;
107. (±)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-propil piperidina-2,6-diona;
- 45 108. (R)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-(2-metoxietil) piperidina-2,6-diona;
109. (S)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-(2-metoxietil) piperidina-2,6-diona;
110. (±)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoro-1-(2-metoxietil) piperidina-2,6-diona;
- 50 111. (R)-3-(1-hidroxi-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoropiperidina-2,6-diona;
112. (S)-3-(1-hidroxi-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoropiperidina-2,6-diona;
- 55 113. (±)-3-(1-hidroxi-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoropiperidina-2,6-diona;
114. (R)-3-(1-metoxi-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoropiperidina-2,6-diona;
115. (S)-3-(1-metoxi-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoropiperidina-2,6-diona;
- 60 116. (±)-3-(1-metoxi-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoropiperidina-2,6-diona;
117. (R)-3-(1-acetilamino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-3-fluoropiperidina-2,6-diona;

118. (S)-3-(1-acetilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-fluoropiperidina-2,6-diona;
- 5 119. (±)-3-(1-acetilamino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-fluoropiperidina-2,6-diona;
120. (R)-3-(1-hidroxi-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
121. (S)-3-(1-hidroxi-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
- 10 122. (±)-3-(1-hidroxi-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
123. (R)-3-(1-metoxi-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
124. (S)-3-(1-metoxi-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
- 15 125. (±)-3-(1-metoxi-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)-3-metilpiperidina-2,6-diona;
126. 2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)piperidina-1-il)etil nicotinato;
- 20 127. 2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)piperidina-1-il)etil isonicotinato;
128. 2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)piperidina-1-il)etil glicina éster;
129. 2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)piperidina-1-il)etil alanina éster;
- 25 130. 2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)piperidina-1-il)etil valina éster;
131. 2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)piperidina-1-il)etil leucina éster;
- 30 132. 2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il)piperidina-1-il)etil isoleucina éster;
133. 2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-1-il)etil fenilalanina éster;
134. 2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-1-il)etil prolina éster;
- 35 135. 2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-1-il)etil dimetilamino acetato;
136. 2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-1-il)etil metilamino acetato;
- 40 137. 2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-1-il)etil dietilamino acetato;
138. 2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-1-il)etil etilamino acetato;
139. 2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-1-il)etil 1-piperidil acetato;
- 45 140. 2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-1-il)etil 1-pirrolinilo acetato;
141. (R)-3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-2-ona;
- 50 142. (S)-3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-2-ona;
143. (±)-3-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-2-ona;
144. (R)-5-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-2-ona;
- 55 145. (S)-5-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-2-ona;
146. (±)-5-(1-amino-4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-2-ona;
- 60 147. (R)-3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-2-ona;
148. (S)-3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-2-ona;

149. (\pm)-3-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-2-ona;

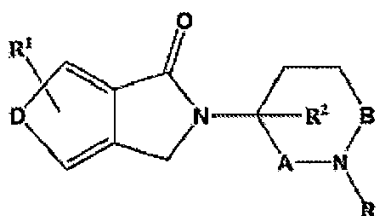
150. (*R*)-5-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-2-ona;

151. (*S*)-5-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-2-ona, y

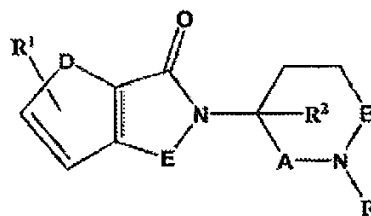
152. (\pm)-5-(4-oxo-4*H*-tiofeno[3,4-*c*]pirrol-5(6*H*)-il) piperidina-2-ona.

10 El compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II) de la invención adecuado para usarse como ingrediente activo medicinal puede prepararse en forma de base libre o sales de ácidos inorgánicos, que incluyen hidrocloreto, sulfato, nitrato, fosfato, o en forma de sales orgánicas, que incluyen sulfonato, acetato, formiato, fumarato, maleato, citrato, tartrato, malato, benzoato, ascorbato, gluconato, lactato, succinato, o trifluoroacetato.

15 En otra modalidad de la invención se proporciona un método para preparar un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II),



(I)



(II)

20 en donde

A, B y E representan independientemente CH₂, o CO;

D representa S, NH, o NC₁₋₆ alquilhidrocarbilo;

25 R representa H, C₁₋₆ alquilhidrocarbilo, o R³;

30 R¹ en cada aparición representa independientemente H, o independientemente una o dos apariciones iguales o diferentes de F, Cl, Br, C₁₋₄alquilhidrocarbilo, OH, OC₁₋₄alquilhidrocarbilo, NO₂, NHC(O)C₁₋₄alquilhidrocarbilo, NH₂, NH (C₁₋₄alquilhidrocarbilo), o N(C₁₋₄alquilhidrocarbilo)₂;

R² en cada aparición representa F, CF₃, H o C₁₋₄ alquilo;

35 R³ en cada aparición representa (CH₂)_mR⁴ y m representa un número entero de 1 a 6;

R⁴ representa F, Cl, H, C₁₋₄alquilhidrocarbilo, OH, OC₁₋₄alquilhidrocarbilo, NHC(O)C₁₋₄alquilhidrocarbilo, NH₂, NH(C₁₋₄alquilhidrocarbilo), N(C₁₋₄alquilhidrocarbilo)₂, o O₂CR⁵;

40 R⁵ representa CHR⁶NR⁷R⁸, CHR⁶NR⁹C(O)CHR¹⁰NR⁷R⁸, heterociclo W, o CHR⁶NR⁹C(O)W;

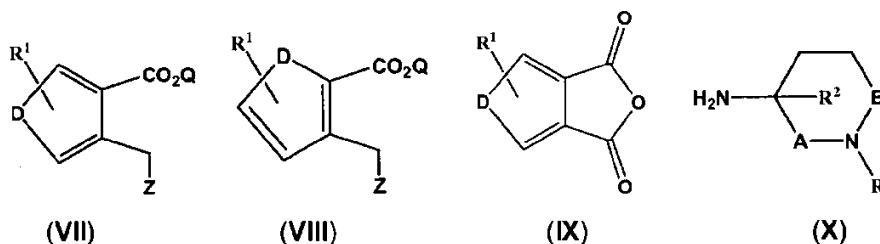
R⁶, R⁹ y R¹⁰ representan independientemente H o C₁₋₄alquilhidrocarbilo;

45 R⁷ y R⁸ representa independientemente H, C₁₋₄alquilhidrocarbilo o tomados juntos en combinación representan 1,3-propilideno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, o 1,6-hexilideno, y

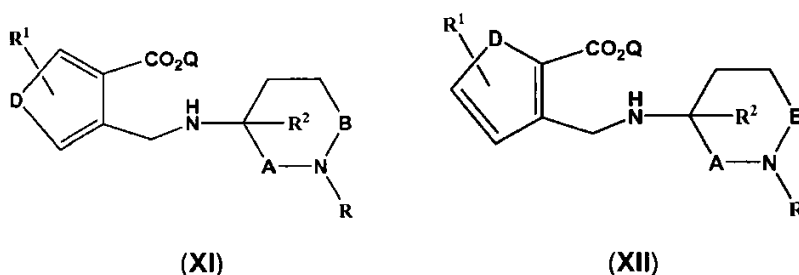
W representa un heterociclo saturado o insaturado de cuatro a ocho miembros.

el método comprende las etapas de:

(1) poner en contacto un compuesto de la Fórmula (VII), de la Fórmula (VIII), o de la Fórmula (IX) con un compuesto de la Fórmula (X) para obtener un compuesto de la Fórmula (XI) o de la Fórmula (XII),



5



en donde las definiciones de A, B, D, R, R¹, R² son las mismas que para la Fórmula (I) o la Fórmula (II), Z representa Cl, Br, I, M, T y Q representa metilo o terc-butilo.

10

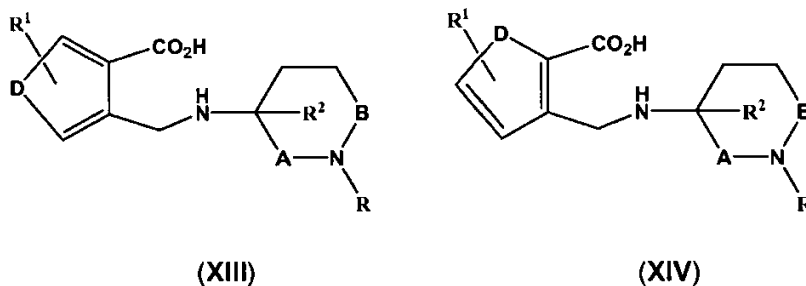
En una clase de esta modalidad la relación molar del compuesto de la Fórmula (VII), de la Fórmula (VIII), o de la Fórmula (IX) con el compuesto de la Fórmula (X) está entre 1:3 y 3:1. La reacción se facilita por una base inorgánica que incluye pero no se limita a NaH, KH, CaH₂, K₂CO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, Li₂CO₃, Cs₂CO₃, LiOH, KOH, NaOH, Ca(OH)₂, K₃PO₄, K₂HPO₄, o una base orgánica. La proporción de la base se encuentra entre 50% y 300% en moles.

15

La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, cloroformo, acetona, butanona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, piridina, o acetonitrilo, y puede llevarse a cabo bajo condiciones de fases múltiples, especialmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

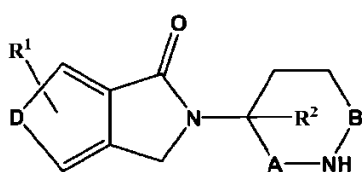
20

(2) hidrolizar el compuesto de la Fórmula (XI) o de la Fórmula (XII) para obtener el ácido correspondiente de la Fórmula (XIII) o de la Fórmula (XIV), y

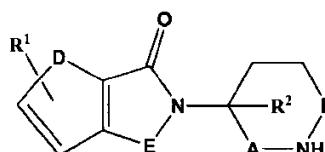


(3) deshidratar y ciclar el compuesto de la Fórmula (XIII) o de la Fórmula (XIV) para obtener el compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II).

- 5 Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, cloroformo, acetona, butanona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, piridina o acetonitrilo. Se puede añadir como catalizador un agente de condensación tal como cloruro de tionilo, DCC, CDI, EDCI y pueden añadirse como catalizador derivados de piridina tales como DMAP, 4-(1-pirrolina) piridina.
- 10 Otro método de preparación de un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II) comprende poner en contacto un compuesto de la Fórmula (XV) o de la Fórmula (XVI) con un compuesto de la Fórmula L-R para obtener un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), en donde la definición de A, B, D, E, R, R¹, R² son las mismas que para la Fórmula (I) o la Fórmula (II), L representa Cl, Br, I, Ms o Ts, y R es el mismo que para la Fórmula (I) o la Fórmula (II).



(XV)



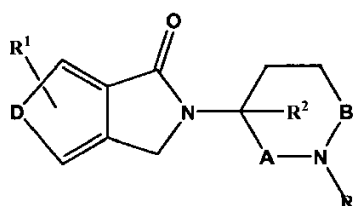
(XVI)

15

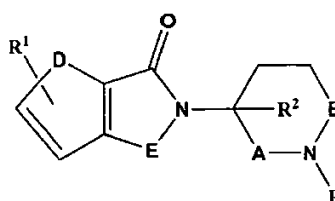
20 La relación molar del compuesto de la Fórmula (XV) o de la Fórmula (XVI) con el compuesto de la Fórmula L-R está entre 1:3 y 3:1. La reacción se facilita por una base inorgánica, incluyendo pero sin limitarse a NaH, KH, CaH₂, K₂CO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, Li₂CO₃, Cs₂CO₃, LiOH, KOH, NaOH, Ca(OH)₂, K₃PO₄, K₂HPO₄, o una base orgánica. La proporción de la base con el compuesto de la Fórmula L-R es entre 50% y 300% en moles.

25 Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, cloroformo, acetona, butanona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, piridina o acetonitrilo, y pueden llevarse a cabo bajo condiciones de fases múltiples, especialmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

En otra modalidad de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II) como ingrediente activo medicinal,



(I)



(II)

30

en donde

35 A, B y E representan independientemente CH₂, CO;

D representa S, NH, o NC₁₋₆alquilhidrocarbilo;

R representa H, C₁₋₆alquilhidrocarbilo, o R³;

5 R¹ en cada aparición representa independientemente H, o independientemente una o dos apariciones pueden ser iguales o diferentes de F, Cl, Br, C₁₋₄alquilhidrocarbilo, OH, OC₁₋₄alquilhidrocarbilo, NO₂, NHC(OC₁₋₄alquilhidrocarbilo), NH₂, NH(C₁₋₄alquilhidrocarbilo) o N(C₁₋₄alquilhidrocarbilo)₂;

R² en cada aparición representa F, CF₃, H o C₁₋₄ alilhidrocarbilo;

10 R³ en cada aparición representa (CH₂)_mR⁴ y m representa un número entero de 1 a 6;

R⁴ representa F, Cl, H, C₁₋₄alquilhidrocarbilo, OH, OC₁₋₄alquilhidrocarbilo, NHC(O)C₁₋₄alquilhidrocarbilo, NH₂, NH(C₁₋₄alquilhidrocarbilo), N(C₁₋₄alquilhidrocarbilo)₂, o O₂CR⁵;

15 R⁵ representa CHR⁶NR⁷R⁸, CHR⁶NR⁹C(O)CHR¹⁰NR⁷R⁸, heterociclo W, o CHR⁶NR⁹C(O)W;

R⁶, R⁹, Y R¹⁰ representa independientemente H, o C₁₋₄alquilhidrocarbilo;

20 R⁷ y R⁸ representan independientemente H, C₁₋₄alquilhidrocarbilo o tomados juntos en combinación representan 1,3-propilideno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, o 1,6-hexilideno, y

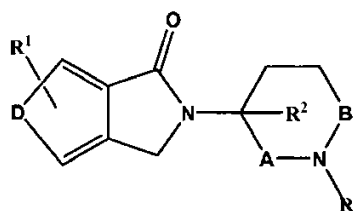
W representa un heterociclo saturado o insaturado de cuatro a ocho miembros.

25 Las enfermedades que pueden ser efectivamente aliviadas o tratadas al disminuir la concentración del TNFα en pacientes después de administrar la composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II) incluyen pero no se limitan a las enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, o tumores malignos.

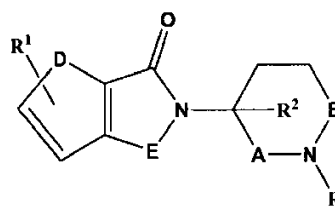
30 Específicamente, las enfermedades incluyen pero no se limitan a shock séptico, shock endotóxico, shock hemodinámico, síndrome séptico, lesión por reperfusión post-isquémica, paludismo, infecciones por micobacterias, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo del trasplante inmunológico, cáncer, enfermedades autoinmunes, infecciones oportunistas en el SIDA, eritema nudoso leproso, lupus eritematoso, lupus eritematoso refractario, síndrome de Behçet, ileítis regional, síndrome mielodisplásico, artritis reumatoide (AR), hepatitis, nefritis, espondilitis reumatoide,

35 mieloma múltiple, tumor de tiroides, cáncer de riñón, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, cáncer de hígado, glioma cerebral, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de mama, melanoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, cáncer oral, cáncer de garganta, o rinocarcinoma.

40 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II),



(I)



(II)

45 en donde

A, B y E representan independientemente CH₂, o CO;

50 D representa S, NH, o NC₁₋₆alquilhidrocarbilo;

R representa H, C₁₋₆alquilhidrocarbilo, o R³;

5 R¹ en cada aparición representa independientemente H, o independientemente una o dos apariciones iguales o diferentes de F, Cl, Br, C₁₋₄alquilhidrocarbilo, OH, OC₁₋₄alquilhidrocarbilo, NO₂, NHC(O)C₁₋₄alquilhidrocarbilo, NH₂, NH(C₁₋₄alquilhidrocarbilo), o N(C₁₋₄alquilhidrocarbilo)₂;

R² en cada aparición representa F, CF₃, H o C₁₋₄alquilhidrocarbilo;

10 R³ en cada aparición representa (CH₂)_mR⁴ y m representa un número entero de 1 a 6;

R⁴ representa F, Cl, H, C₁₋₄alquilhidrocarbilo, OH, OC₁₋₄alquilhidrocarbilo, NHC(O) C₁₋₄alquilhidrocarbilo, NH₂, NH(C₁₋₄alquilhidrocarbilo), N(C₁₋₄alquilhidrocarbilo)₂, o O₂CR⁵;

15 R⁵ representa CHR⁶NR⁷R⁸, CHR⁶NR⁹C(O)CHR¹⁰NR⁷R⁸, heterociclo W, o CHR⁶NR₉C(O)W;

R⁶, R⁹ y R¹⁰ representa independientemente H, o C₁₋₄alquilhidrocarbilo;

20 R⁷ y R⁸ representan independientemente H, C₁₋₄alquilhidrocarbilo o tomados juntos en combinación representan 1,3-propilideno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, o 1,6-hexilideno, y

W representa un heterociclo saturado o insaturado de cuatro a ocho miembros.

25 En una clase de esta modalidad la composición farmacéutica comprende además un portador, excipiente, carga, disolvente, agente diluyente, agente colorante, o adhesivo farmacéuticamente aceptable. El tipo y la dosificación de estos aditivos dependen del modo de administración de la composición farmacéutica.

30 El modo de administración de la composición farmacéutica se selecciona entre administración gastrointestinal, inyección intravenosa, inyección intraperitoneal, inyección dérmica, inyección intramuscular, administración intranasal, administración intraocular, inhalación, administración rectal, administración por el tracto reproductivo, absorción percutánea, u otros métodos de administración de fármacos.

35 La composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II) puede usarse en combinación con otra composición farmacéuticamente aceptable.

Investigación Farmacológica: Efectos sobre la liberación del TNF α en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) estimuladas por lipopolisacáridos (LPS).

40 Se estudió in vitro la citoquina TNF α liberada por PBMC en la sangre periférica estimulada por polisacáridos lipídicos (LPS). Los experimentos de inhibición de la liberación del TNF α en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) estimuladas por lipopolisacárido (LPS) por los compuestos de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II) se describen a continuación:

45 Se recogieron PBMC a partir de sangre de al menos tres voluntarios pretratados con heparina por un método de separación por gradiente, y se lavaron tres veces con un medio de cultivo 1640 (10% de suero de ternera, 2 mM de L-glutamina, 100 mM de mercaptoetanol, estreptomina 50 μ g/ml, y 50 U/ml de penicilina). Las PBMC obtenidas se colocaron después en una placa celular de 24 pocillos y la concentración se ajustó a 1x10⁶ células/ml con medio de cultivo 1640. Los compuestos a ensayar se disolvieron en dimetilsulfóxido para obtener una solución con la concentración requerida. La solución se añadió al medio de cultivo de células mencionado y se cultivó en una incubadora (5% de CO₂, 90% de humedad) durante 1 hora. Después se añadió el LPS (Sigma) hasta que la concentración alcanzó 0,1 μ g/ml (excepto para el control).

55 Después de 20 horas de incubación, el contenido de TNF α en el sobrenadante del medio de cultivo de PBMC se sometió a ensayo mediante kit ELISA (America Genzyme Co) usando el método estándar. La tasa de inhibición de TNF α se calculó mediante el valor medido de la placa control (no tratado) y el valor medido de los pocillos de ensayo (tratado con el compuesto de ensayo). Se calculó la concentración de los compuestos que dieron una inhibición del 50% de TNF α (valor IC₅₀) mediante análisis de regresión no lineal. Cada concentración se determinó dos veces y se aplicó el valor promedio. Los resultados se enumeran en la Tabla

60 1.

Tabla 1. Inhibición de la liberación de TNF en las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) estimulada por (LPS) de los compuestos mencionados

Compuesto	Concentración (µM)	Grado de inhibición (%)	EC ₅₀ (µM)
Talidomida	100	22	183
Ejemplo 9	3.0	32	
Ejemplo 10	3.0	28	
Ejemplo 11	3.0	22	
Ejemplo 12	3.0	NA	
Ejemplo 16	3.0	38	
Ejemplo 17	3.0	19	
Ejemplo 18	3.0	94	0.06
Ejemplo 20	3.0	76	0.18
Ejemplo 33	3.0	47	
Ejemplo 34	3.0	18	

5

Abreviaturas

CDI: carbonildiimidazol; DCM: diclorometano; DCE: 1,2-dicloroetano, THF: tetrahidrofurano, TFA: ácido trifluoroacético; DMAP: 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina; TEA: trietilamina; DMF: *N,N*-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido.

10

Ejemplo 1**3,4-Dicianotiofeno**

A un matraz de tres cuellos de 2000 ml, equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo, y un conducto de gas inerte, se añadieron 96,8 g de 3,4-dibromotiofeno, 104 g de cianuro cuproso y 100 ml de DMF seca. Después de calentar a reflujo durante 4 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la solución obtenida por disolución de 400 g de FeCl₃•6H₂O en 700 ml de ácido clorhídrico (1,7 M) se añadió a la mezcla de reacción y se dejó reaccionar durante 30 minutos entre 60 y 70 °C. Se añadieron 500 ml de DCM después que la mezcla de reacción se enfrió completamente. La mezcla de reacción se dividió en porciones de 300 ml y cada porción se extrajo con DCM (2 x 300 ml). Las capas DCM se combinaron. Los extractos se dividieron en porciones de 600 ml, se lavaron sucesivamente con 2 x 50 ml de ácido clorhídrico 6N, agua, solución saturada de Na₂CO₃, y salmuera; se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron para obtener un sólido amarillo. El sólido se lavó con una mezcla de acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1, y se filtró para obtener un sólido blanco (21 g). ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,07 (s, 2H).

15

20

Ejemplo 2

25

Ácido tiofeno-3,4-dicarboxílico

A un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador electromagnético y un condensador de reflujo se añadieron 15,978 g de 3,4-dicianotiofeno, 43,997 g de KOH, y 174 ml de glicol y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Se añadieron 350 ml de agua después que la mezcla de reacción se enfrió, y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). La capa de éter se separó, la capa acuosa se enfrió en un baño de hielo, y se añadió un exceso de ácido clorhídrico fuerte hasta que apareció un precipitado blanco. El sólido se filtró y se disolvió en 2000 ml de éter. El filtrado se extrajo con éter dietílico (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvieron 15 g de sólido blanco y se recristalizó a partir de agua. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10,35 (brs, 2H), 8,17 (s, 2H); MS (m/z): 171 (M-1)⁺.

30

Ejemplo 3**Tiofeno-[3,4-c]furano-1,3-diona**

5 A un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con un agitador electromagnético, un condensador de reflujo y un tubo de secado, se añadieron 15 g de ácido tieno-3,4-dicarboxílico y 120 ml de anhídrido acético. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se evaporó para eliminar el disolvente para dar 13 g de un sólido marrón oscuro.

Ejemplo 4**Ácido 4-(terc-butoxicarbonil)tiofeno 3-carboxílico**

10 A un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se añadieron 15,4 g de tiofeno[3,4-c] furano-1,3-diona, 1,22 g de DMAP, 40 ml de alcohol terc-butílico, 18 ml de TEA seca, y 40 ml de DCM, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y se añadieron 200 ml de CHCl_3 y 50 ml de agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para dar un sólido.

15 Ejemplo 5**Terc-butil 4-(hidroximetil)-tiofeno-3-carboxilato**

20 A un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se añadieron 13,856 g de 4-(terc-butoxicarbonil) tiofeno 3-carboxílico, 150 ml de THF seco, y 15,552 g de CDI, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se añadió gota a gota a otra solución preparada por disolución de 15,96 g de NaBH_4 en 90 ml de THF y 130 ml de agua, y se agitó durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar el valor del pH a 5. El THF se evaporó, y la solución se extrajo con 200 ml de CHCl_3 . La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO_3 , ácido clorhídrico 1N, agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna para dar 13,74 g de sólido. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 8,03 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 3 Hz), 4,70 (s, 2H), 1,58 (s, 9H).

25

Ejemplo 6**Terc-butil 4-(yodo metil) tiofeno-3-carboxilato**

30 A un matraz de tres cuellos de 500 ml, equipado con un agitador electromagnético, un embudo de presión constante y un conducto de gas inerte, se añadieron 10,492 g de Ph_3P y 240 ml de DCM seco. Se agitó por 10 minutos, se añadieron 10,172 g de yodo, y la mezcla se agitó durante 15 minutos adicionales. Posteriormente, se añadió 3,094 g de imidazol. Se disolvieron 3,428 g de terc-butil 4-hidroximetil-tiofeno-3-carboxilato en 80 ml de DCM seco, y después se transfirieron a un embudo de presión constante y se añadieron gota a gota a la mezcla antes mencionada. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una hora. La solución se enfrió, la capa orgánica se lavó sucesivamente con tiosulfato de sodio al 5% dos veces, una vez con agua, y una vez con salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna para dar 3,556 g de productos similares al aceite.

35

Ejemplo 7**Bencil 2,6-dioxopiperidin-3-il carbamato**

40 Se disolvieron 11,2 g de CBZ-L-glutamina en 120 ml de THF anhidro. A la solución anterior se añadieron 7,776 g de CDI y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró para eliminar una pequeña cantidad de sustancias insolubles, se evaporó para eliminar THF, y se recrystalizó a partir de acetato de etilo para obtener un sólido

blanco (8,5 g). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,37 (s, 1H), 7,36–7,26 (m, 5H, Ph), 5,67 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 5,14 (s, 2H), 4,40–4,33 (m, 1H), 2,82–2,67 (m, 2H), 2,58–2,49 (m, 1H), 1,96–1,85 (m, 1H).

Ejemplo 8

3-aminopiperidina-2,6-diona

- 5 Se disolvieron 7,86 g de bencil 2,6-dioxopiperidin-3-il carbamato en 30 ml de THF y 30 ml de metanol. Se añadieron a la solución anterior 0,786 g del catalizador Pd/C 10%. La mezcla se dejó reaccionar bajo un flujo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró para eliminar el catalizador, y se evaporó para eliminar el disolvente. Se obtuvo un sólido de color azul claro (3,818 g).

Ejemplo 9

10 3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-2,6-diona

- A un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se añadieron 1,736 g de 3-aminopiperidina-2,6-diona, 2,197 g de terc-butilo 4-(yodo metil)tiofeno-3-carboxilato, 1,871 g de K_2CO_3 y 20 ml de DMF seca. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 200 ml de agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, se evaporó, se purificó por cromatografía en columna para dar 1,636 g de sólido espumoso. El sólido se disolvió en 15 ml de DCM y 5 ml de TFA, se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y los residuos se disolvieron en 20 ml de DCE, se añadieron 4 ml de SOCl_2 , se sometieron a reflujo durante 2 horas, se enfriaron para dar un sólido de color rosa. El sólido se lavó con agua y THF sucesivamente para dar 0,885 g de un sólido blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,02 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,50 (s, 1H), 5,01 (dd, 1H, $J = 2$ Hz, $J = 11$ Hz), 4,34 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 4,19 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 2,93–2,85 (m, 1H), 2,62–2,47 (m, 1H), 2,41–2,31 (m, 1H), 2,03–1,98 (m, 1H), MS (m/z): 249 $[\text{M}-1]^+$.

Ejemplo 10

1-metil-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-2,6-diona

- 25 Se disolvieron 0,250 g de 4-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-2,6-diona en 10 ml de DMF seca, y se añadieron 0,036 g de NaH (95%). Después de 30 minutos de reacción a temperatura ambiente, se añadieron 0,2 ml de CH_3I , y la mezcla de reacción se dejó en reposo durante la noche. Posteriormente se añadieron 100 ml de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30mlx3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con 30 ml de agua, salmuera saturada, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron, se evaporaron para dar 0,176 g de un sólido blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,98 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 5,03 (dd, 1H, $J = 4$ Hz, $J = 11$ Hz), 4,29 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 4,14 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 2,97 (s, 3H), 2,97–2,87 (m, 1H), 2,74–2,69 (m, 1H), 2,33–2,26 (m, 1H), 2,00–1,94 (m, 1H), MS (m/z): 263 $[\text{M}-1]^+$.

Ejemplo 11

35 3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-1-propilpiperidina-2,6-diona

Siguiendo el Ejemplo 10 y sustituyendo el yodometano con bromopropano, se obtuvieron 0,185 g de un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,81 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,13 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H, $J = 3$ Hz, $J = 10$ Hz), 4,34 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 4,25 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 3,79–3,72 (m, 2H), 3,00–2,95 (m, 1H), 2,88–2,79 (m, 1H), 2,33–2,16 (m, 2H), 1,59–1,51 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, $J = 5$ Hz), MS (m/z): 293 $[\text{M}+1]^+$.

40 Ejemplo 12

1-ciclopentil-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-2,6-diona

Siguiendo el Ejemplo 10 y sustituyendo el yodometano con bromopentano, se obtuvieron 0,225 g de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,79 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,11 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H, J = 4 Hz, J = 10Hz), 4,33 (d, 1H, J = 12Hz), 4,24 (d, 1H, J = 12Hz), 2,98 a 2,92 (m, 1H), 2,85–2,76 (m, 1H), 2,33–2,03 (m, 2H), 1,90–1,51 (m, 8H).

5 Ejemplo 13

1–metoxi carbonil metil–3–(4–oxo–4H–tiofeno[3,4–c]pirrol–5(6H)–il) piperidina–2,6–diona

Siguiendo el Ejemplo 10 y sustituyendo yodometano con metil bromoacetato, se obtuvieron 0,195 g de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,81 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,13 (s, 1H), 5,24 (dd, 1H, J = 4 Hz, J = 12Hz), 4,62 (d, 1H, J = 12Hz), 4,48 (d, 1H, J = 12Hz), 4,33 (d, 1H, J = 12Hz), 4,27 (d, 1H, J = 12Hz), 3,75 (s, 3H), 3,06–2,85 (m, 2H), 2,42–2,18 (m, 2H), MS (*m/z*): 345 [M+Na]⁺.

Ejemplo 14

1–(2–metoxi etil)–3–(4–oxo–4H–tiofeno[3,4–c]pirrol–5(6H)–il) piperidina–2,6–diona

Siguiendo el Ejemplo 10 y sustituyendo yodometano con 2–bromo–etil metil éter, se obtuvieron 0,237 g de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,81 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,14 (s, 1H), 5,15 (dd, 1H, J = 4 Hz, J = 10Hz), 4,34 (d, 1H, J = 12Hz), 4,25 (d, 1H, J = 12Hz), 4,04 (t, 2H, J = 4 Hz), 3,52 (t, 2H, J = 4 Hz), 3,33 (s, 3H), 3,02–2,81 (m, 2H), 2,30–2,13 (m, 2H), MS (*m/z*): 309 [M+1]⁺.

Ejemplo 15

1–(2–(tiofeno–2–il) etil) –3–(4–oxo–4H–tiofeno[3,4–c]pirrol–5(6H)–il) piperidina–2,6–diona

Siguiendo el Ejemplo 10 y sustituyendo yodometano con 2–(2–yodo etil) tiofeno (el cual se preparó a partir de 2–(tiofeno–2–il) etanol de acuerdo con el método del Ejemplo 6), se obtuvieron 0,267 g de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,81 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,11 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H, J = 3 Hz, J = 4 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 3 Hz), 5,07 (dd, 1H, J = 4 Hz, J = 10Hz), 4,21 (d, 1H, J = 12Hz), 4,12 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,9–4,4 (m, 2H), 3,09 (t, 2H, J = 5Hz), 2,97–2,76 (m, 2H), 2,21–2,10 (m, 2H).

Ejemplo 16

25 3–metil–3–(4–oxo–4H–tiofeno[3,4–c]pirrol–5(6H)–il) piperidina–2,6–diona

A un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se añadieron 0,284 g de 3–amino–3–metil–piperidina–2,6–diona (preparado por un método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 1625), 0,324 g de terc–butilo 4–(yodo metil) tiofeno–3–carboxilato, 0,276 g de K₂CO₃ y 10 ml de DMF seca. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se añadieron 100 ml de agua, la solución se extrajo con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna para dar un sólido espumoso. El sólido se disolvió en 6 ml de DCM y 2 ml de TFA, y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y los residuos se disolvieron en 5 ml de DCE. Se añadieron 2 ml de SOCl₂, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió y se filtró para dar un sólido rosa. El sólido se lavó con agua y THF sucesivamente para dar un sólido blanco. MS (*m/z*): 263 [M–1]⁺.

Ejemplo 17

40 3–(1–nitro–4–oxo–4H–tiofeno[3,4–c]pirrol–5(6H)–il) piperidina–2,6–diona

A un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se añadieron 5 ml de ácido nítrico fumante (95%). La solución se enfrió en un baño de hielo a una temperatura entre 0 y 5°C, y se añadió 4–(4–oxo–4H–tiofeno[3,4–c]pirrol–5(6H)–il) piperidina–2,6–diona. La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 10 minutos. La mezcla se vertió después en 50 g de una mezcla de hielo

y agua. El valor del pH de la solución resultante se ajustó a aproximadamente 2 con 20% de solución de NaOH dando un sólido de color rosa. El sólido se lavó sucesivamente con agua y THF para dar 0,152 g de un sólido blanco. ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8,43 (s, 1H), 4,98 (dd, 1H, $J = 4$ Hz, $J = 10$ Hz), 4,67 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 4,52 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 2,88–2,79 (m, 1H), 2,58–2,35 (m, 2H), 1,98–1,95 (m, 1H), MS (m/z): 294 [$M-1$] $^+$.

5 Ejemplo 18

3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-2,6-diona

Se disolvieron 0,102 g de 4-(1-nitro-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-2,6-diona en 40 ml de THF, y se añadieron 0,102 g de 10% Pd/C como catalizador. La mezcla se dejó reaccionar durante 4 horas bajo una corriente de hidrógeno. Después el hidrógeno se sustituyó con argón y el catalizador se separó. El disolvente se evaporó, y el éter anhidro se añadió para dar 0,048 g de un sólido, el cual es extremadamente sensible al aire. MS (m/z): 264 [$M-1$] $^+$.

Ejemplo 19

3-metil-3-(1-nitro-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-2,6-diona

15 El 3-metil-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-2,6-diona se nitró de acuerdo con el método del Ejemplo 17 para dar el compuesto del título. MS (m/z): 308 [$M-1$] $^+$.

Ejemplo 20

3-metil-3-(1-amino-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-2,6-diona

20 El 3-metil-3-(1-nitro-4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-2,6-diona se desoxidó de acuerdo con el método del Ejemplo 18 para dar el compuesto del título. MS (m/z): 278 [$M-1$] $^+$.

Ejemplo 21

5-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 5-amino-piperidina-2-ona siguiendo el método del Ejemplo 9. MS (m/z): 235 [$M-1$] $^-$.

25 Ejemplo 22

3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 3-amino-piperidina-2-ona siguiendo el método del Ejemplo 9. MS (m/z): 235 [$M-1$] $^-$.

Ejemplo 23

30 1-(2-hidroxietil)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-2,6-diona

Siguiendo el Ejemplo 10 y sustituyendo el yodometano con alcohol 2-bromo-etílico se obtuvo un sólido blanco. MS (m/z): 295 [$M+1$] $^+$.

Ejemplo 24

2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-1-il) etil bromo acetato

- 5 Se disolvieron 138,95 mg de ácido bromo acético y 280 mg de 1-(2-hidroxi-etil)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-2,6-diona en 20 ml de DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente con un agitador electromagnético. Se añadieron 206 mg de DCC y la mezcla se dejó reposar durante la noche. Después, la ciclohexil urea se separó por filtración, y la torta del filtro se lavó con DCM varias veces. Los filtrados se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio tres veces (30 ml cada vez), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron para eliminar el medio de secado, y se evaporaron para eliminar el disolvente y obtener 254 mg de un sólido blanco.

Ejemplo 25

2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-1-il)etil dietilamino acetato

- 10 Se disolvieron 200 mg de 2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)piperidina-1-il) etil bromo acetato en 10 ml de DMF, y se añadieron 800 mg de K₂CO₃ en polvo. Después se añadieron gota a gota 0,3 ml de solución de dietilamina, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente y la dietilamina residual se separan por destilación al vacío. El residuo remanente se purificó mediante columna de gel de sílice (fase móvil: acetato de etilo: éter de petróleo = 2:1) para dar 109 mg de un sólido blanco. EM (m/e): 408 (M + H⁺).
- 15

Ejemplo 26

2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-1-il)etil (S)-Boc-prolina éster

- 20 Se disolvieron 37 mg de (S)-Boc-carbonil prolina y 50 mg de 1-(2-hidroxi-etil)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3, 4-c]pirrol-5(6H)-il)piperidina-2,6-diona en 5 ml de DCM. La mezcla se agitó con agitación electromagnética a temperatura ambiente. Se añadieron 35 mg de DCC y 3 mg de DMAP, y la mezcla se dejó reposar durante la noche. Se separó la ciclohexil urea por filtración, y la torta del filtro se lavó con DCM varias veces. Los filtrados se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se evaporaron para eliminar el disolvente para dar un producto crudo. El producto se purificó por cromatografía en columna (la fase estacionaria fue gel de sílice, la fase móvil fue cloroformo: acetona = 9:2) para dar 58 mg de un sólido blanco.

25 Ejemplo 27

2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-1-il) etil (S)-prolina éster

- 30 Se disolvieron 48 mg del compuesto del título del Ejemplo 26 en 10 ml de una solución de TFA/DCM al 25%. La mezcla se agitó durante 4 horas con agitación electromagnética. Se evaporó la DCM y la mayor parte de la TFA para dar una espuma. La espuma se disolvió en 50 ml de DCM, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y NaCl acuoso, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente al vacío y el disolvente residual se eliminó mediante una bomba de alto vacío para dar 38 mg de un producto sólido. MS (m/z): 408 [M + 1]⁺.

Los compuestos de los Ejemplos 28, 29 y 30 se prepararon siguiendo el método del Ejemplo 27.

35 Ejemplo 28

2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-1-il) etil (S)-alanina éster

Ejemplo 29

- 40 2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3, 4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-1-il) etil (S)-valina éster

Ejemplo 30

2-(2,6-dioxo-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-1-il) etil (S)-fenilalanina éster5 **Ejemplo 31****2 - (2,6-dioxo-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-1-il) etil nicotinato**

Se disolvieron 60 mg de clorhidrato de nicotinoil cloruro y 40 mg de 1-(2-hidroxi-etil)-3-(4-oxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-2,6-diona en 10 ml de DCM. La mezcla se agitó con agitación electromagnética a temperatura ambiente. Después se añadieron a la mezcla 100 ml de trietilamina y 3 mg de DMAP, y la mezcla se dejó reposar durante la noche. La mezcla se lavó después con NaHCO₃ y NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se evaporó para eliminar el disolvente para dar un producto crudo. El producto se purificó por cromatografía en columna (la fase estacionaria fue gel de sílice, la fase móvil fue cloroformo: acetona = 9:2) para dar 46 mg de un sólido blanco. MS (*m/z*): 416 [M + 1]⁺.

Ejemplo 3215 **terc-butil 3-(bromometil) tiofeno-2-carboxilato**

En un matraz de tres cuellos de 100 ml, equipado con un agitador electromagnético y un condensador de reflujo (con un conducto de gas inerte), se disolvieron 3,28 g de terc-butil 3-metil tiofeno-2-carboxilato y 1,86 g de NBS en 80 ml de CCl₄ seco. Se añadieron 0,1 g de peróxido de benzoilo. La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, después se enfrió, y se añadieron 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa de NaCO₃ al 5% dos veces, y una vez con agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, se evaporó para eliminar el disolvente y se purificó mediante cromatografía en columna para dar 3,14 g de un producto similar al aceite.

Ejemplo 33**3-(6-oxo-4H-tiofeno[3,2-c]pirrol-5(6H)-il) piperidina-2,6-diona**

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil 3-bromometil tiofeno-2-carboxilato siguiendo el método del Ejemplo 9. MS (*m/z*): 249 [M-1]⁺.

Ejemplo 34**5-(6-oxo-piperidina-3-il)-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-diona**

Se disolvieron 1,3 g de tiofeno[3,4-c] furano-1,3-diona y 1,14 g de 5-amino-piperidina-2-ona en ácido acético glacial, se sometió a reflujo durante 6 horas. El ácido acético se eliminó al vacío, y el sólido resultante se disolvió en 60 ml de THF seca. Se añadieron 1.8 g de CDI, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió a 5 °C, y se dejó reposar durante 4 horas y después se filtró. La torta del filtro se lavó con THF dos veces, y se secó al vacío durante la noche para dar 1,65 g de un sólido blanco. EM (*m/z*): 249 [M-1]⁺.

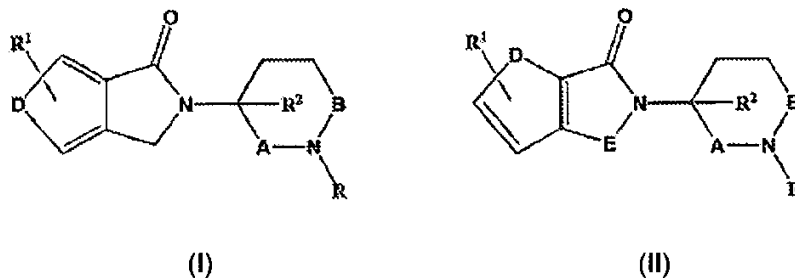
Aunque se han mostrado y descrito modalidades particulares de la invención, es obvio para los expertos en la técnica que pueden realizarse cambios y modificaciones sin apartarse de la invención en sus aspectos más amplios, y por lo tanto, el objetivo en las reivindicaciones adjuntas es cubrir todos los cambios y modificaciones que caigan dentro del verdadero espíritu y alcance de la invención.

40

REIVINDICACIONES

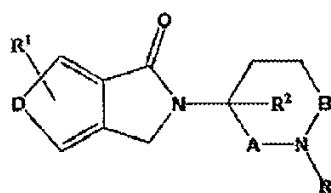
1. Un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato del mismo,

5

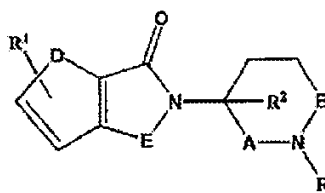


en donde

- 10 A, B y E representan independientemente CH₂, o CO;
 D representa S, NH, o NC₁₋₆alquilhidrocarbilo;
 R representa H o R³;
 R¹ representa H, o una o dos apariciones iguales o diferentes de F, Cl, Br, C₁₋₄alquilhidrocarbilo, OH, OC₁₋₄alquilhidrocarbilo, NO₂, NHC(O)C₁₋₄alquilhidrocarbilo, NH₂, NH(C₁₋₄alquilhidrocarbilo), o N(C₁₋₄alquilhidrocarbilo)₂;
- 15 R² en cada aparición representa F, CF₃, H o C₁₋₄alquilhidrocarbilo;
 R³ en cada aparición representa (CH₂)_mR⁴ y m representa un número entero de 1 a 6;
 R⁴ representa F, Cl, H, C₁₋₄alquilhidrocarbilo, OH, OC₁₋₄alquilhidrocarbilo, NHC(O)C₁₋₄alquilhidrocarbilo, NH₂, NH(C₁₋₄alquilhidrocarbilo), N(C₁₋₄alquilhidrocarbilo)₂, o O₂CR⁵;
 R⁵ representa CHR⁶NR⁷R⁸, CHR⁶NR⁹C(O)CHR¹⁰NR⁷R⁸, heterociclo W, o CHR⁶NR⁹C(O)W;
- 20 R⁶, R⁹ y R¹⁰ representan independientemente H o C₁₋₄alquilhidrocarbilo;
 R⁷ y R⁸ representan independientemente H, C₁₋₄alquilhidrocarbilo, o tomados juntos en combinación representan 1,3-propilideno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, 1,6-hexilideno, y
 W representa un heterociclo saturado o insaturado de cuatro a ocho miembros.
- 25 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde m es 1, 2 ó 3.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ representa H, F, NO₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCOCH₃, OH, o OCH₃.
- 30 4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² representa H, F o CH₃.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde
 R representa H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃,
 OCH₂, HOCH₂CH₂, HOCH₂CH₂CH₂, MeOCH₂, MeOCH₂CH₂, MeOCH₂CH₂CH₂, EtOCH₂, EtOCH₂CH₂,
 EtOCH₂CH₂CH₂, (CH₂)₁₋₃O₂CCHR⁶NR⁷R⁸,
 35 R⁶ representa H o C₁₋₄alquilhidrocarbilo;
 R⁷ y R⁸ representan independientemente H o C₁₋₄alquilhidrocarbilo, o tomados juntos en combinación representan 1,3-propilideno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, 1,6-hexilideno, o (CH₂)₁₋₃O₂CW, y
 W representa 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolidina, o pirrolidina sustituida.
- 40 6. Uso de un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), una sal farmacéuticamente aceptable, o hidrato del mismo en la preparación de un medicamento,



(I)



(II)

en donde

A, B y E representan independientemente CH₂ o CO;

D representa S, NH, o NC₁₋₆ alquilhidrocarbilo;

5 R representa H, C₁₋₆ alquilhidrocarbilo, o R³;

R¹ representa H, o una o dos apariciones iguales o diferentes de F, Cl, Br, C₁₋₄alquilhidrocarbilo, OH, OC₁₋₄alquilhidrocarbilo, NO₂, NHC(O) C₁₋₄alquilhidrocarbilo, NH₂, NH(C₁₋₄alquilhidrocarbilo), o N(C₁₋₄alquilhidrocarbilo)₂;

R² en cada aparición representa F, CF₃, H o C₁₋₄alquilhidrocarbilo;

10 R³ en cada aparición representa (CH₂)_mR⁴ y m representa un número entero de 1 a 6;

R⁴ representa F, Cl, H, C₁₋₄alquilhidrocarbilo, OH, OC₁₋₄alquilhidrocarbilo, NHC(O) C₁₋₄alquilhidrocarbilo, NH₂, NH(C₁₋₄alquilhidrocarbilo), N(C₁₋₄alquilhidrocarbilo)₂, o O₂CR⁵;

R⁵ representa CHR⁶NR⁷R⁸, CHR⁶NR⁹C(O)CHR¹⁰NR⁷R⁸, heterociclo W, o CHR⁶NR⁹C(O)W;

R⁶, R⁹ y R¹⁰ representan independientemente H o C₁₋₄alquilhidrocarbilo;

15 R⁷ y R⁸ representan independientemente H, C₁₋₄alquilhidrocarbilo, o tomados juntos en combinación

representan 1,3-propilideno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, 1,6-hexilideno, y

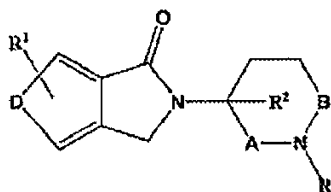
W representa un heterociclo saturado o insaturado de cuatro a ocho miembros;

en donde

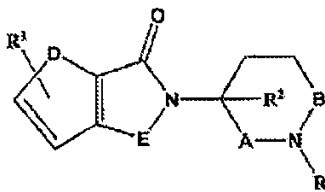
el medicamento puede aliviar o tratar enfermedades o trastornos fisiológicos.

20

7. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II),



(I)



(II)

25 en donde

A, B y E representan independientemente CH₂ o CO;

D representa S, NH, o NC₁₋₆ alquilhidrocarbilo;

R representa H, C₁₋₆ alquilhidrocarbilo, o R³;

30 R¹ representa H, o una o dos apariciones iguales o diferentes de F, Cl, Br, C₁₋₄alquilhidrocarbilo, OH, OC₁₋₄alquilhidrocarbilo, NO₂, NHC(O) C₁₋₄alquilhidrocarbilo, NH₂, NH(C₁₋₄alquilhidrocarbilo), o N(C₁₋₄alquilhidrocarbilo)₂;

R² en cada aparición representa F, CF₃, H o alquilhidrocarbiloC₁₋₄;

R³ en cada aparición representa (CH₂)_mR⁴ y m representa un número entero de 1 a 6;

35 R⁴ representa F, Cl, H, C₁₋₄alquilhidrocarbilo, OH, OC₁₋₄alquilhidrocarbilo, NO₂, NHC(O) C₁₋₄alquilhidrocarbilo, NH₂, NH(C₁₋₄alquilhidrocarbilo), o N(C₁₋₄alquilhidrocarbilo)₂ o S₂CR⁵;

R⁵ representa CHR⁶NR⁷R⁸, CHR⁶NR⁹C(O)CHR¹⁰NR⁷R⁸, heterociclo W o CHR⁶NR⁹C(O)W;

R⁶, R⁹ y R¹⁰ representan independientemente H o C₁₋₄alquilhidrocarbilo;

40 R⁷ y R⁸ representan independientemente H o C₁₋₄alquilhidrocarbilo, o tomados juntos en combinación

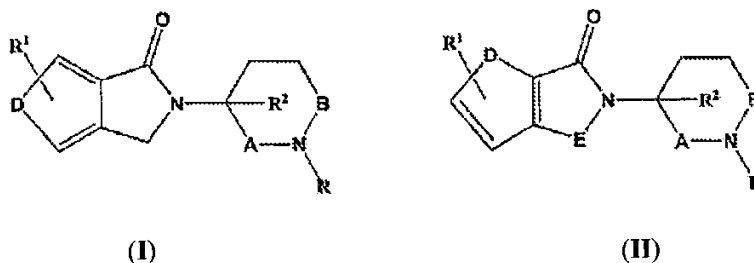
representan 1,3-propilideno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, 1,6-hexilideno, y

W representa un heterociclo saturado o insaturado de cuatro a ocho miembros;

en donde

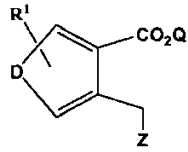
la composición farmacéutica puede aliviar o tratar enfermedades o trastornos fisiológicos.

8. El uso o la composición de las reivindicaciones 6 ó 7, en donde las enfermedades o trastornos fisiológicos son enfermedades inflamatorias o enfermedades infecciosas.
9. El uso o la composición de las reivindicaciones 6 ó 7, en donde las enfermedades o trastornos fisiológicos son las enfermedades del sistema inmune.
10. El uso o la composición de las reivindicaciones 6 ó 7, en donde las enfermedades o trastornos fisiológicos son tumores malignos.
- 10 11. El uso o la composición de las reivindicaciones 6 ó 7, en el que las enfermedades o trastornos fisiológicos son: shock séptico, shock endotóxico, shock hemodinámico, síndrome séptico, lesión por reperfusión isquémica, paludismo, infecciones por micobacterias, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo inmunológico del trasplante, cáncer, enfermedades autoinmunes, infecciones oportunistas en el SIDA, el eritema nudoso leproso, lupus eritematoso, lupus eritematoso refractario, síndrome de Behçet, ileítis regional, síndrome mielodisplásico, artritis reumatoide (AR), hepatitis, nefritis, espondilitis reumatoide, mieloma múltiple, melanoma, tumor de tiroides, cáncer de riñón, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, cáncer de hígado, glioma cerebral, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de estómago o cáncer de mama.
- 15
- 20 12. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II),

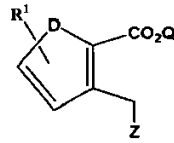


en donde

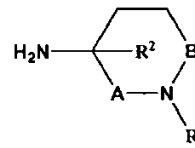
- A, B y E representan independientemente CH₂ o CO;
- 25 D representa S, NH, o NC₁₋₆ alquilhidrocarbilo;
- R representa H, C₁₋₆ alquilhidrocarbilo, o R³;
- R¹ representa H, o una o dos apariciones iguales o diferentes de F, Cl, Br, C₁₋₄alquilhidrocarbilo, OH, OC₁₋₄alquilhidrocarbilo, NO₂, NHC(O)C₁₋₄alquilhidrocarbilo, NH₂, NH(C₁₋₄alquilhidrocarbilo), o N(C₁₋₄alquilhidrocarbilo)₂;
- 30 R² en cada aparición representa F, CF₃, H o C₁₋₄alquilhidrocarbilo;
- R³ en cada aparición representa (CH₂)_mR⁴ y m representa un número entero de 1 a 6;
- R⁴ representa F, Cl, H, C₁₋₄alquilhidrocarbilo, OH, OC₁₋₄alquilhidrocarbilo, NO₂, NHC(O)C₁₋₄alquilhidrocarbilo, NH₂, NH(C₁₋₄alquilhidrocarbilo), o N(C₁₋₄alquilhidrocarbilo)₂, o O₂CR⁵;
- R⁵ representa CHR⁶NR⁷R⁸, CHR⁶NR⁹C(O)CHR¹⁰NR⁷R⁸, heterociclo W o CHR⁶NR⁹C(O)W;
- 35 R⁶, R⁹ y R¹⁰ representan independientemente H o C₁₋₄alquilhidrocarbilo;
- R⁷ y R⁸ representan independientemente H o C₁₋₄alquilhidrocarbilo, o tomados juntos en combinación representan 1,3-propilideno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, o 1,6-hexilideno, y
- W representa un heterociclo saturado o insaturado de cuatro a ocho miembros;
- en donde el método comprende las etapas de:
- 40 (1) poner en contacto un compuesto de la Fórmula (VII) o de la Fórmula (VIII) con un compuesto de la Fórmula (X) para obtener un compuesto de la Fórmula (XI) o de la Fórmula (XII),



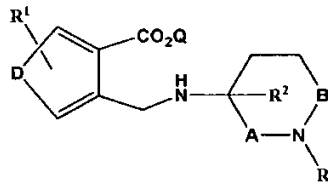
(VII)



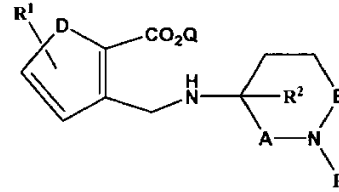
(VIII)



(X)



(XI)



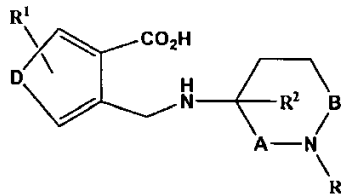
(XII)

5

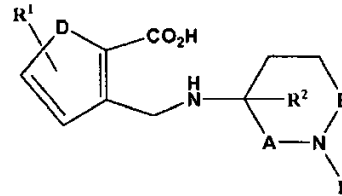
en donde las definiciones de A, B, D, R, R¹, R² son las mismas que para la Fórmula (I) o la Fórmula (II), Z representa Cl, Br, I, M, T y Q representa metilo, terc-butilo;

- (2) hidrolizar el compuesto de la Fórmula (XI) o de la Fórmula (XII) para obtener un ácido correspondiente de la Fórmula (XIII) o de la Fórmula (XIV)

10



(XIII)



(XIV);

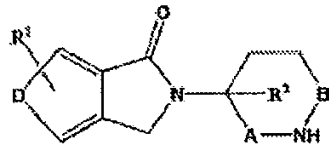
15

y

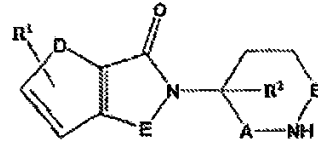
- (3) deshidratar y ciclar el compuesto de la Fórmula (XIII) o de la Fórmula (XIV) para obtener el compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II).

20

13. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II) que comprende poner en contacto un compuesto de la Fórmula (XV) o de la Fórmula (XVI) con un compuesto de la Fórmula L-R para obtener el compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II), en donde la definición de A, B, D, E, R, R¹, R² son las mismas que para la Fórmula (I) o la Fórmula (II), L representa Cl, Br, I, M o T; R es el mismo que para la Fórmula (I) o la Fórmula (II).



(XV)



(XVI)

- 5 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que comprende además un portador, excipiente, carga, disolvente, diluyente, agente colorante, o adhesivo farmacéuticamente aceptable, en donde el modo de administración del compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II) es la administración tracto gastrointestinal, administración oral, inyección intravenosa, inyección intraperitoneal, inyección dérmica, inyección intramuscular, administración intranasal, administración intraocular, administración por inhalación, administración rectal, administración por el tracto reproductivo, o absorción percutánea.