

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 740**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/407** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2010 E 10774565 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2431371**

54 Título: **Derivados de Tiofeno**

30 Prioridad:

**14.05.2009 CN 200910068831**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**06.02.2014**

73 Titular/es:

**TIANJIN HEMAY BIO-TECH CO., LTD. (50.0%)**  
**Xiao Yuan Xin Cun 31-101 Teda**  
**Tianjin 300457, CN y**  
**TIANJIN MICHELE SCI-TECH DEVELOPMENT**  
**CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ZHANG, HESHENG;**  
**ZENG, GUANGHUAI y**  
**GAO, YIFEI**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

**ES 2 441 740 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de Tiofeno

## 5 Campo

**[0001]** La presente solicitud se refiere al campo de la química orgánica y la química farmacéutica.

## Antecedentes

10

**[0002]** El TNF $\alpha$  es una citoquina liberada principalmente por los fagocitos mononucleares en respuesta a inmunoestimulantes. El TNF $\alpha$  es capaz de facilitar la mayoría de procesos, tales como diferenciación, agregación y proliferación de las células, degradación de proteínas y similares. A bajos niveles el TNF $\alpha$  tiene efectos protectores en la prevención de sustancias infecciosas, tumores y lesiones tisulares. Sin embargo la liberación excesiva de TNF $\alpha$  inducirá enfermedades. Por ejemplo, cuando el TNF $\alpha$  se administra a mamíferos y seres humanos, inducirá o agravará la inflamación, fiebre, efectos cardiovasculares, sangrado, la coagulación y ocasionará una respuesta aguda similar a las afecciones por infección aguda y choque. El exceso o la cantidad descontrolada de TNF $\alpha$  producidos en el cuerpo de animales o seres humanos indica a menudo que se sufre una de las siguientes enfermedades: síndrome de endotoxemia y/o choque tóxico, caquexia, síndromes nerviosos respiratorios del adulto, cánceres (tales como tumores sólidos, tumores hemáticos), enfermedades cardíacas (tales como fallo cardíaco congestivo), infecciones víricas, enfermedades genéticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas o enfermedades autoinmunes.

15

20

**[0003]** El cáncer es una enfermedad particularmente destructiva. El nivel aumentado de TNF $\alpha$  en la sangre indica el riesgo de sufrir cáncer o la difusión de cánceres. Generalmente, las células cancerosas no pueden sobrevivir en el sistema circulatorio de un sujeto sano. Una razón se basa en que la pared interior de un vaso sanguíneo es una barrera para la extravasación del oncócito. Los estudios demuestran que ELAM-1 en las células endoteliales puede mediar la facilidad de las células de cáncer de colon para adherirse al endotelio tratado con citoquinas.

25

**[0004]** El adenosin monofosfato cíclico (AMPc) también actúa en muchas enfermedades y trastornos, tales como, pero sin limitarse a estos, asma, inflamación y otros trastornos. El aumento de la concentración de AMPc en los leucocitos, cuando se produce una inflamación, inhibirá la activación de leucocitos, y por tanto la liberación de factores reguladores de la inflamación incluyendo TNF $\alpha$ , NF- $\kappa$ B y similares. El nivel aumentado de AMPc también producirá calasia del músculo liso de las vías aéreas.

30

**[0005]** El principal mecanismo celular de la inactivación de AMPc es una familia de isoenzimas denominada nucleótido fosfodiesterasa cíclica (PDE) que destruye el AMPc. Se sabe que hay once miembros en la familia PDE. Hasta ahora, se ha demostrado que la inhibición de la enzima PDE4 es particularmente eficaz en la inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios y de la calasia del músculo liso de las vías aéreas. Por tanto, la enzima PDE4 ha sido una de las dianas de los fármacos de interés. La inhibición de la enzima PDE4 produce el aumento del nivel de AMPc, por tanto regula el nivel de TNF $\alpha$  para conseguir el tratamiento de la inflamación, así como del choque séptico, icorremia, choque por endotoxinas, choque hemático, síndrome de enfermedad séptica, lesión por reperfusión tras isquemia, infección por *Mycobacterium malaria*, meningitis, psoriasis, fallo cardíaco congestivo, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, tumor, enfermedad de trastorno autoinmune, infección oportunista en el SIDA, artritis reumática, espondilitis reumatoide, osteoartritis, otras enfermedades inflamatorias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, eritema leproso nodoso, lesión por radiación, lesión pulmonar hiperóxica y similares, enfermedades infecciosas, enfermedades inmunes y otras enfermedades malignas.

35

40

45

**[0006]** Los inhibidores actuales de la enzima PDE4 muestran eficacia clínica sobre varias enfermedades inflamatorias que incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), rinitis alérgica, dermatitis alérgica, y similares. En modelos animales también muestra eficacia sobre varias enfermedades que incluyen artritis, icorremia y similares. Sin embargo, tienen reacciones adversas, tales como náuseas, vómitos y similares debido a que no inhiben específicamente la enzima PDE4 de manera que se ha limitado la práctica clínica de los mismos. Por lo tanto, es posible que inhibidores específicos de la enzima PDE4 reduzcan las reacciones adversas de un fármaco y mantengan su actividad antiinflamatoria.

50

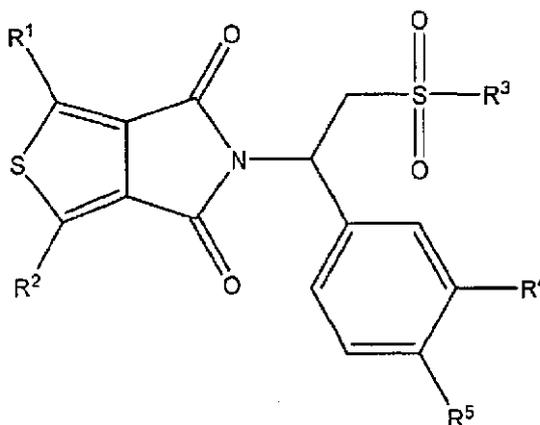
55

**[0007]** El documento WO 01/34606 desvela derivados de la isoindolina y su utilización como inhibidores de la PDE4.

## Descripción resumida

**[0008]** En un aspecto, la presente solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero, un enantiómero o un tautómero del mismo, o una mezcla de estereoisómeros del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un polimorfo del mismo o un solvato del mismo,

60

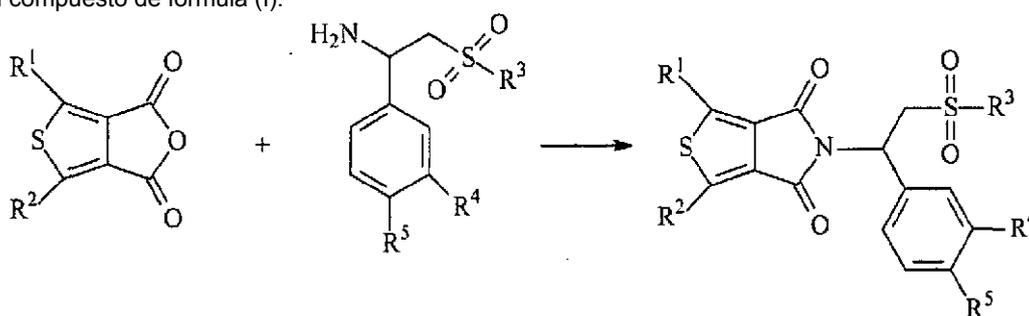


fórmula (I)

en la cual,

- 5 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, ciano, nitro y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido; R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo (alquilen) oxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo (alquilen) oxi opcionalmente sustituido y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido;
- 10 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (alquilen) cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo (alquilen) oxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo (alquilen) oxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo (alquilen) oxi;
- 15 cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, C(O)R<sup>8</sup> opcionalmente sustituido y SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> opcionalmente sustituido, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan juntos 1, 4-butilideno opcionalmente sustituido, 1,5-pentilideno opcionalmente sustituido, 1,6-hexilideno opcionalmente sustituido o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>XCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> opcionalmente sustituido; en la cual X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR<sup>8</sup>; y
- 20 R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido.

[0009] En otro aspecto, la presente solicitud se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (A-IV) con un compuesto de fórmula (A-VII) para obtener el compuesto de fórmula (I):



fórmula (A-IV)

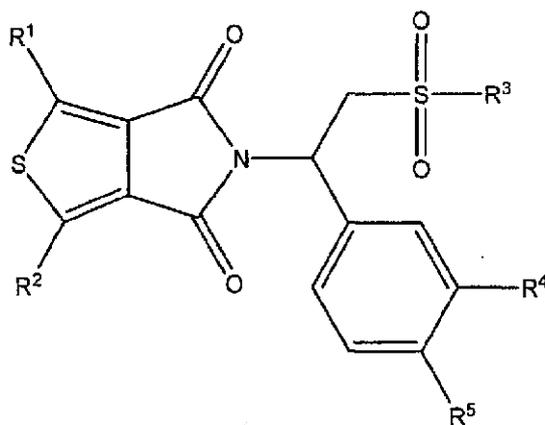
fórmula (A-VII)

fórmula (I)

25 en la cual,

- 30 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, ciano, nitro y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido; R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo (alquilen) oxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo (alquilen) oxi opcionalmente sustituido y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido;
- cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (alquilen) cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo (alquilen) oxi

- opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido y arilo (alquileo) oxi opcionalmente sustituido;
- 5 cada uno de  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,  $C(O)R^8$  opcionalmente sustituido y  $SO_2R^8$  opcionalmente sustituido, o  $R^6$  y  $R^7$  representan juntos 1,4-butilideno opcionalmente sustituido, 1,5-pentilideno opcionalmente sustituido, 1,6-hexilideno opcionalmente sustituido o  $CH_2CH_2XCH_2CH_2$  opcionalmente sustituido, en la cual X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y  $NR^8$ ;
- $R^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y opcionalmente sustituido alquilo.
- 10 **[0010]** En otro aspecto más, la presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero, un enantiómero o un tautómero del mismo, o una mezcla de estereoisómeros del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un polimorfo del mismo o un solvato del mismo,

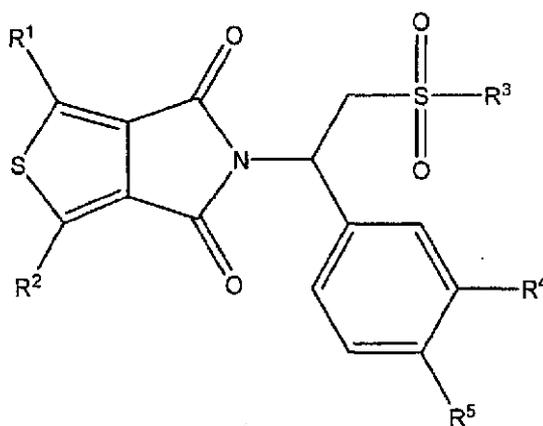


fórmula (I)

15 en la cual,

- cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, ciano, nitro y  $NR^6R^7$  opcionalmente sustituido;
- 20  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido y  $NR^6R^7$  opcionalmente sustituido;
- cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (alquileo) cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo (alquileo) oxi
- 25 opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido y arilo (alquileo) oxi opcionalmente sustituido;
- cada uno de  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,  $C(O)R^8$  opcionalmente sustituido y  $SO_2R^8$  opcionalmente sustituido, o  $R^6$  y  $R^7$  representan juntos 1,4-butilideno opcionalmente sustituido, 1,5-pentilideno opcionalmente sustituido, 1,6-hexilideno opcionalmente sustituido o  $CH_2CH_2XCH_2CH_2$  opcionalmente sustituido, en la cual X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y  $NR^8$ ;
- 30  $R^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y opcionalmente sustituido alquilo.

- 35 **[0011]** En otro aspecto más, la presente solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para reducir la actividad de la enzima PDE4, que comprende poner en contacto la enzima PDE4 con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero, un enantiómero o un tautómero del mismo, o una mezcla de estereoisómeros del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un polimorfo del mismo o un solvato del mismo,

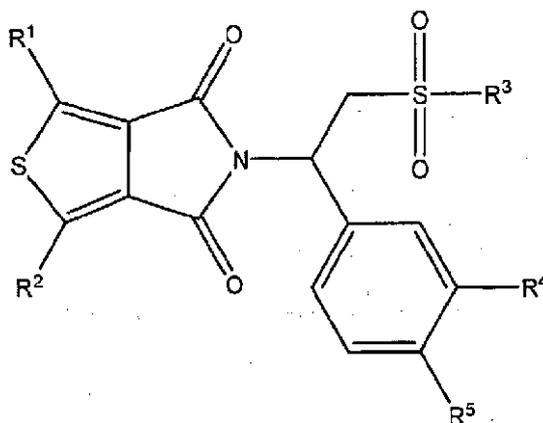


fórmula (I)

en la cual,

- 5 cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, ciano, nitro y  $NR^6R^7$  opcionalmente sustituido;  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo (alquilen) oxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo (alquilen) oxi opcionalmente sustituido y  $NR^6R^7$  opcionalmente sustituido;
- 10 cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (alquilen) cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo (alquilen) oxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo oxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo (alquilen) oxi opcionalmente sustituido;
- 15 cada uno de  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,  $C(O)R^8$  opcionalmente sustituido y  $SO_2R^8$  opcionalmente sustituido, o  $R^6$  y  $R^7$  representan juntos 1,4-butilideno opcionalmente sustituido, 1,5-pentilideno opcionalmente sustituido, 1,6-hexilideno opcionalmente sustituido o  $CH_2CH_2XCH_2CH_2$  opcionalmente sustituido, en la cual X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y  $NR^8$ ;
- 20  $R^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y opcionalmente sustituido alquilo.

20 **[0012]** En otro aspecto más, la presente solicitud se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar enfermedades o afecciones mediadas por la enzima PDE4, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero, un enantiómero o un tautómero del mismo, o una mezcla de estereoisómeros del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un polimorfo del mismo o un solvato del mismo,



fórmula (I)

en la cual,

- 30 cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, ciano, nitro y  $NR^6R^7$  opcionalmente sustituido;  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente

sustituido, alquilo (alquileno) oxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo (alquileno) oxi opcionalmente sustituido y  $\text{NR}^6\text{R}^7$  opcionalmente sustituido;

5 cada uno de  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (alquileno) cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo (alquileno) oxi

10 opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido y arilo (alquileno) oxi opcionalmente sustituido; cada uno de  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,  $\text{C(O)R}^8$  opcionalmente sustituido y  $\text{SO}_2\text{R}^8$  opcionalmente sustituido, o  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  representan juntos 1,4-butilideno opcionalmente sustituido, 1,5-pentilideno opcionalmente sustituido, 1,6-hexilideno opcionalmente sustituido o  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{XCH}_2\text{CH}_2$  opcionalmente sustituido, en la cual X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y  $\text{NR}^8$ ;

$\text{R}^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y opcionalmente sustituido alquilo.

## 15 Descripción detallada

20 **[0013]** En la siguiente descripción, se incluyen determinados detalles específicos para proporcionar una comprensión profunda para diversas realizaciones descritas. Un experto en la técnica correspondiente, sin embargo, reconocerá que las realizaciones pueden ponerse en práctica sin uno o más de estos detalles específicos, o con otros métodos, componentes, materiales, etc.

25 **[0014]** A menos que el contexto requiera otra cosa, a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones que le siguen, el término "comprenden" y variaciones del mismo, tales como "comprende" y "comprendiendo" deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir como "incluyen, pero sin limitación".

30 **[0015]** La referencia a lo largo de la presente memoria descriptiva a "una realización" o "realización", o "en otra realización" o "en algunas realizaciones" significa que se incluye un rasgo particular de referencia, estructura o característica, descrito junto con las realizaciones, en al menos una realización. Por lo tanto, la aparición de las frases "en una realización" o "en la realización" o "en otra realización" o "en algunas realizaciones" en diversos lugares a lo largo de la presente memoria descriptiva no se refieren todas necesariamente a la misma realización. Además, los rasgos particulares, estructuras o características pueden combinarse de una manera adecuada en una o más realizaciones.

35 **[0016]** Debe indicarse que, como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" o "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, una reacción que comprende "un catalizador" comprende un catalizador, o dos o más catalizadores. También debe indicarse que el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario.

## Definiciones

40 **[0017]** Determinados grupos químicos nombrados en la presente memoria están sucedidos de una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que pueden encontrarse en el grupo químico indicado. Por ejemplo, alquilo  $\text{C}_7\text{-C}_{12}$  describe un alquilo, como se define más adelante, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono y cicloalquilalquilo  $\text{C}_4\text{-C}_{12}$  describe un cicloalquilalquilo, como se define más adelante, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de átomos de carbono en la notación abreviada no incluye carbonos que pueden existir en sustituyentes de los grupos descritos.

50 **[0018]** Por consiguiente, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

"Hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

"Ciano" se refiere al grupo -CN.

"Nitro" se refiere al grupo -NO<sub>2</sub>.

55 **[0019]** Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. El grupo alquilo puede ser un grupo "alquilo saturado", que significa que no contiene restos alqueno ni alquino. El resto alquilo también puede ser un resto "alquilo insaturado", que significa que contiene al menos un resto alqueno o alquino. Un resto "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consiste en de dos a ocho átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, pent-1,4-dienilo y similares. Un resto "alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consiste en de dos a ocho átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El resto alquilo, saturado o insaturado, puede ser de cadena ramificada o de cadena lineal.

65

**[0020]** El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparece en la presente memoria, un intervalo numérico como "de 1 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 1 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc.; hasta, e incluyendo, 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" cuando no se designa ningún intervalo numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tenga de 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo también puede ser un alquilo inferior que tengan de 1 a 5 átomos de carbono. El grupo alquilo de compuesto de de la presente solicitud puede designarse como "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" o designaciones similares. A modo únicamente de ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo.

**[0021]** El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido, es decir, sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, uno o más de los grupos sustituidos se seleccionan individual e independientemente entre cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxilo, O-carboxilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, trihalometanosulfonilo, -NR'R" o amino, incluyendo grupo amino mono y disustituido, y los derivados protegidos de los mismos. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan de ninguna manera a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etilo, propenilo, butenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Siempre que se describe un sustituyente como que está "opcionalmente sustituido", dicho sustituyente puede estar sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores.

**[0022]** "Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un grupo alquilo.

**[0023]** "Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a seis átomos de carbono. El grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un grupo alquilo.

**[0024]** "Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. El grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un grupo alquilo.

**[0025]** "Alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de dos a seis átomos de carbono. El grupo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un grupo alquilo.

**[0026]** "Alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de tres a seis átomos de carbono. El grupo alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un grupo alquilo.

**[0027]** "Alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de tres a doce átomos de carbono. El grupo alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un grupo alquilo.

**[0028]** "Alquilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de seis a doce átomos de carbono. El grupo alquilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un grupo alquilo.

**[0029]** "Alquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de siete a doce átomos de carbono. El grupo alquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un grupo alquilo.

**[0030]** Como se usa en la presente memoria, "alcoxi" se refiere a la fórmula -OR, en la cual R es un grupo alquilo definido de la manera anterior, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, amoxi, t-amoxi y similares.

**[0031]** Como se usa en la presente memoria, "alquiltio" se refiere a la fórmula -SR, en la cual R es un grupo alquilo definido de la manera anterior, por ejemplo, metilmercapto, etilmercapto, n-propilmercapto, 1-metiletilmercapto (isopropilmercapto), n-butilmercapto, iso-butilmercapto, sec-butilmercapto, t-butilmercapto y similares.

**[0032]** Como se usa en la presente memoria, "alquilenos" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste en carbono e hidrógeno y que tiene de uno a ocho átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, etenileno, propenilideno,

n-butenilideno. La cadena alquileo puede estar unida al resto de la molécula y al grupo radical a través de un carbono dentro de la cadena o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

**[0033]** Como se usa en la presente memoria, "arilo" se refiere a un anillo carbocíclico (completamente de carbono) o o dos o más anillos condensados (anillos que comparten dos o más átomos de carbono adyacentes) que tienen un sistema de electrones pi totalmente deslocalizado. Los ejemplos de un grupo arilo incluyen, pero sin limitación, fluorenilo, fenilo y naftilo. El grupo arilo, por ejemplo, puede contener de cinco a doce átomos de carbono. Un grupo arilo de la presente solicitud puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, los átomos de hidrógeno están reemplazados con uno o más grupos sustituyentes que son uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxilo, C-carboxilo protegido, O-carboxilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, trihalometanosulfonilo, -NR'R" (R' y R" son grupos alquilo como se han definido en la presente solicitud) o amino protegido.

**[0034]** Como se usa en la presente memoria, el término "halo" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

**[0035]** "Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico no aromático que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a quince átomos de carbono, teniendo preferentemente de tres a doce átomos de carbono, que está saturado o insaturado, es estable y se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" pretende incluir grupos cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxilo, O-carboxilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, trihalometanosulfonilo, -NR'R" (R' y R" son grupos alquilo como se han definido en la presente solicitud) o amino que incluye grupo mono sustituido y di sustituido, y los derivados protegidos de los mismos.

**[0036]** "Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente que contiene de tres a seis átomos de carbono. El grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para cicloalquilo.

**[0037]** "Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>" se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente que contiene de tres a diez átomos de carbono. El grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un cicloalquilo.

**[0038]** "Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>" se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente que contiene de tres a doce átomos de carbono. El grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para un cicloalquilo.

**[0039]** Como se usa en la presente memoria, "heterociclilo" se refiere a un grupo estable de anillo no aromático de 3 a 12 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de dichos grupos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, dioxolanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "heterocicloalquilo" pretende incluir grupos heterociclilo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxilo, O-carboxilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, trihalometanosulfonilo, -NR'R" (R' y R" son grupos alquilo como se han definido en la presente solicitud) o amino que incluye grupo amino mono sustituido y di sustituido, y los derivados protegidos de los mismos.

**[0040]** "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancias que se describen a continuación pueden suceder o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia sucede y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el grupo arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye grupo arilo sustituidos y grupos arilo que no tienen ninguna sustitución.

**[0041]** "Vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier, adyuvante, vehículo, excipiente, sustancia de deslizamiento, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte / colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente suspensor, estabilizador, agente isosmótico, disolvente, emulsionante, etc., que haya sido aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos como

aceptable para su uso en seres humanos o animales y no tenga efectos secundarios en la preparación de una composición farmacéutica.

**[0042]** Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen tanto "sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables" y "sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables".

**[0043]** "Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres, que no son biológicamente ni de cualquier otra forma indeseables, y que están formadas con ácidos inorgánicos, tales como, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tales como, pero sin limitación, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfánico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido laurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleínico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

**[0044]** "Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente ni de cualquier otra forma indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica u orgánica al ácido libre. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Son sales inorgánicas preferidas las sales de amonio, sodio, potasio, calcio, y magnesio. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucosamina, teobromo, trietanolamina, trometamol, purina, piperazina, piperidina, N-etil piperidina, resinas de poliamina y similares. Son bases orgánicas particularmente preferidas, isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

**[0045]** Habitualmente, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la presente solicitud. Como se usa en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la presente solicitud con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso, el solvato puede ser un hidrato. Como alternativa, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente solicitud pueden existir en forma de un hidrato, incluyendo monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas de solvato correspondientes. El compuesto de la presente solicitud puede ser un solvato auténtico, aunque en otros casos, el compuesto de la presente solicitud puede meramente conservar agua no esperada o ser una mezcla de agua más un poco de disolvente no esperado.

El "polimorfo" se refiere a un componente que tiene una fórmula química idéntica pero que tiene estructuras diferentes.

**[0046]** Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la presente solicitud y un medio aceptado generalmente en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, a seres humanos. Tal medio incluye todos los vehículos aceptables, diluyentes o excipientes a este efecto.

**[0047]** "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente solicitud, que cuando se administra a un mamífero, preferentemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define posteriormente, de una enfermedad mediada por la enzima PDE4 o una afección en el mamífero, preferentemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la presente solicitud que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad, y la edad del mamífero a tratarse, pero se puede determinar de manera rutinaria por un experto en la técnica teniendo en cuenta sus propios conocimientos y esta divulgación.

**[0048]** "Tratar" o "tratamiento" como se utiliza en el presente documento cubre el tratamiento de enfermedades o afecciones de interés en un mamífero, preferentemente un ser humano, que tiene la enfermedad o afección de interés, e incluye:

(i) prevenir que ocurra la enfermedad o afección, en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predisuesto a la afección pero no se ha diagnosticado aún que la tiene.



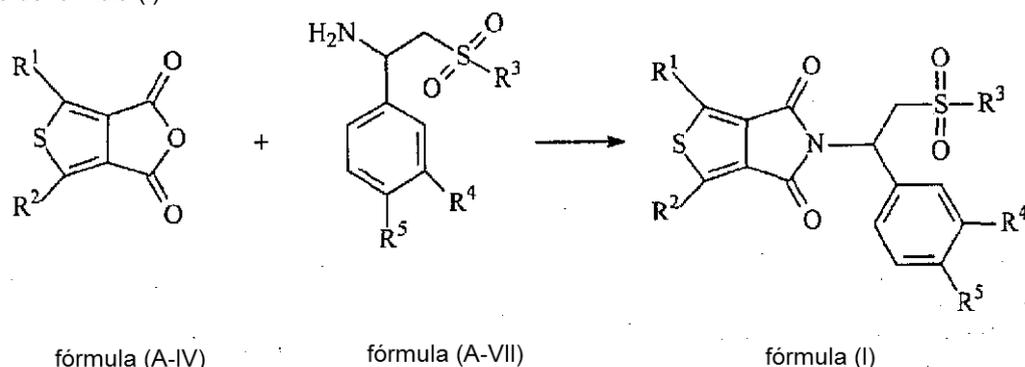
sustituido, 1,6-hexilideno opcionalmente sustituido o  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{XCH}_2\text{CH}_2$  opcionalmente sustituido, en la cual X se selecciona entre el grupo que consiste en O S y  $\text{NR}^8$ ;

$\text{R}^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido.

- 5 **[0054]** En algunas realizaciones, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ .
- [0055]** En algunas realizaciones, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_8$  se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ .
- 10 **[0056]** En algunas realizaciones, alquiltio  $\text{C}_1\text{-C}_8$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquiltio  $\text{C}_1\text{-C}_4$  y alquiltio  $\text{C}_1\text{-C}_6$ .
- [0057]** En algunas realizaciones, cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  se selecciona entre cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ .
- 15 **[0058]** En algunas realizaciones, cada uno de  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, nitro,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHCH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}$  y  $\text{ClCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ .
- [0059]** En algunas realizaciones,  $\text{R}^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  y alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_8$ .
- 20 **[0060]** En algunas realizaciones,  $\text{R}^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  (alquilenos  $\text{C}_1\text{-C}_8$ )oxi, arilo  $\text{C}_5\text{-C}_{12}$  y arilo  $\text{C}_5\text{-C}_{12}$  (alquilenos  $\text{C}_1\text{-C}_8$ )oxi.
- [0061]** En algunas realizaciones,  $\text{R}^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo y propilo.
- 25 **[0062]** En algunas realizaciones, cada uno de  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  sustituido con halógeno, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , alquiltio  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , ciano, cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , (alquilenos  $\text{C}_1\text{-C}_8$ )cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -(alquilenos  $\text{C}_1\text{-C}_8$ )oxi, cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , arilo  $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ , ariloxi  $\text{C}_5\text{-C}_{12}$  y arilo  $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ -(alquilenos  $\text{C}_1\text{-C}_8$ )oxi.
- 30 **[0063]** En algunas realizaciones, cada uno de  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_8$  sustituido con halógeno y ariloxi  $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ .
- [0064]** En algunas realizaciones,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, propoxi y benciloxi.
- 35 **[0065]** En algunas realizaciones,  $\text{R}^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  sustituido con halógeno, (amino sustituido con alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ )alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  sustituido y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  sustituido con heterocicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ .
- 40 **[0066]** En algunas realizaciones,  $\text{R}^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, piperidilmetilo y morfolinilmetilo.
- [0067]** En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 45 N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida, 1-amino-5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona, (S)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida, (R)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida,
- 50 5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-nitro-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona, N-(5-(1-(3-metoxi-4-etoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida, N-(5-(1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida, 5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona, (S)-5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,
- 55 (R)-5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona, (S)-5-(1-(3-metoxi-4-etoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona, (S)-5-(1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona, 5-(1-(3-fenilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona, 5-(1-(3-fenilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-nitro-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,
- 60 5-(1-(3-fenilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-amino-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona, N-(5-(1-(3-fenilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida, 5-(1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-nitro-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona, 5-(1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-amino-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,
- 65 5-(1-(3-metoxi-4-etoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-nitro-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,

- 5-(1-(3-metoxi-4-etoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-amino-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-metilamino-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 2-cloro-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dicetona-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-  
 il)acetamida,  
 5 N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dicetona-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-  
 il)metanosulfonamida,  
 (S)-1-amino-5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 (R)-1-amino-5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 10 N-(5-(1-(3-etoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-  
 il)acetamida,  
 N-(5-(1-(3-etoxi-4-trifluorometoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-  
 il)acetamida,  
 (S)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-  
 il)acetamida,  
 15 (R)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-  
 il)acetamida,  
 (S)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-trifluorometoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-  
 il)acetamida,  
 (R)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-trifluorometoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-  
 il)acetamida,  
 20 N-(5-(1-(3-fenilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-  
 il)propionamida,  
 2-(dimetilamino)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dicetona-5,6-dihidro-4H-  
 tiofeno[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida,  
 25 2-(dietilamino)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dicetona-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-  
 1-il)acetamida,  
 2-(piperidil)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dicetona-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-  
 il)acetamida y  
 2-(morfolinil)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dicetona-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-  
 30 il)acetamida.

[0068] En otro aspecto, la presente solicitud se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (A-IV) con un compuesto de fórmula (A-VII) para obtener el compuesto de fórmula (I):



35 en la cual,

40 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, ciano, nitro y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido;  
 R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo(alquilen)oxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo(alquilen)oxi  
 45 opcionalmente sustituido y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido;  
 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo  
 opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, ciano, cicloalquilo  
 50 opcionalmente sustituido, (alquilen)cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo(alquilen)oxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo  
 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido y arilo(alquilen)oxi  
 opcionalmente sustituido;  
 cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  
 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, C(O)R<sup>8</sup> opcionalmente sustituido y SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> opcionalmente  
 sustituido, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan juntos 1,4-butilideno opcionalmente sustituido, 1,5-pentilideno opcionalmente  
 sustituido, 1,6-hexilideno opcionalmente sustituido o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>XCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, en la cual X se  
 selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR<sup>8</sup>;

R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido.

**[0069]** En algunas realizaciones, se añade una amina terciaria como catalizador en los procedimientos de reacción de un compuesto de fórmula (A-IV) con un compuesto de fórmula (A-VII) para obtener un compuesto de fórmula (I).

5

**[0070]** Los ejemplos adecuados de un catalizador que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 4-pirrolidinilpiridina y una mezcla de los mismos.

**[0071]** En algunas realizaciones, puede añadirse además un agente de deshidratación en los procedimientos de reacción de un compuesto de fórmula (A-IV) con un compuesto de fórmula (A-VII) para obtener un compuesto de fórmula (I).

**[0072]** Los ejemplos adecuados de un agente de deshidratación que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, DCC, EDC-HCl, CDI, DIC, éster dietílico del ácido azodicarboxílico, éster diisopropílico del ácido azodicarboxílico, dibencil éster del ácido azodi-carboxílico y una mezcla de los mismos.

**[0073]** En algunas realizaciones, puede añadirse además un agente de activación en los procedimientos de reacción de un compuesto de fórmula (A-IV) con un compuesto de fórmula (A-VII) para obtener un compuesto de fórmula (I).

**[0074]** Los ejemplos adecuados de un agente de activación que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, N-hidroxisuccinimida, HOBt, HOAt, BOP, Cl-HOBt, DEPBT, HATU, HBTU, HCTU, HOObt, PyBOP, TATU, TBTU y una mezcla de los mismos.

**[0075]** En algunas realizaciones, los procedimientos de reacción de un compuesto de fórmula (A-IV) con un compuesto de fórmula (A-VII) se realizan en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula (I).

**[0076]** Los ejemplos adecuados de un disolvente orgánico que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter isopropílico, acetato de etilo, dimetil éter de glicol, dietil éter de glicol, benceno, tolueno, n-hexano, ciclohexano, DMF, DMSO, metil etil éter, metil propil éter, metil t-butil éter, acetona, butanona, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de butilo y una mezcla de los mismos.

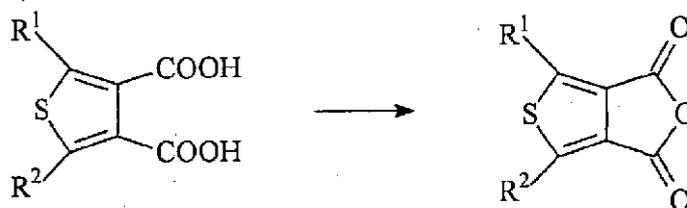
**[0077]** En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de fórmula (A-IV) con un compuesto de fórmula (A-VII) se realiza de -10 °C a 200 °C para obtener un compuesto de fórmula (I).

35

**[0078]** En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de fórmula (A-IV) con un compuesto de fórmula (A-VII) se realiza de -10 °C a 150 °C para obtener un compuesto de fórmula (I).

**[0079]** En algunas realizaciones, se realiza deshidratación de un compuesto de fórmula (A-III) para obtener un compuesto de fórmula (A-IV),

40



fórmula (A-III)

fórmula (A-IV).

**[0080]** Los ejemplos adecuados de un agente de deshidratación que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, anhídrido acético, anhídrido trifluoroacético y una mezcla de los mismos.

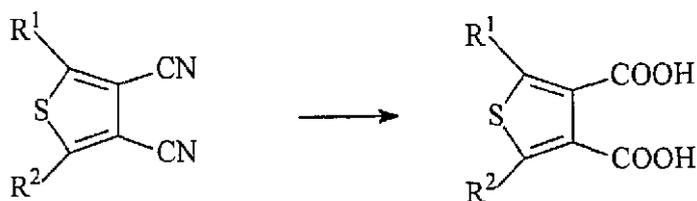
45

**[0081]** En algunas realizaciones, se realiza deshidratación de un compuesto de fórmula (A-III) en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula (A-IV).

**[0082]** Los ejemplos adecuados de un disolvente orgánico que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter isopropílico, ciclohexano, n-hexano, acetato de etilo, dimetil éter de glicol, dietil éter de glicol, benceno, tolueno, DMF, DMSO, acetona, butanona, metil etil éter, metil t-butil éter, metil propil éter, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de butilo, ácido acético, ácido trifluoroacético y una mezcla de los mismos.

50

**[0083]** En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (A-III) se obtiene con un compuesto de fórmula (A-II) en presencia de un ácido o una base,



fórmula (A-II)

fórmula (A-III).

5 **[0084]** Los ejemplos adecuados de una base que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio y una mezcla de los mismos.

**[0085]** Los ejemplos adecuados de un ácido que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico y una mezcla de los mismos.

**[0086]** En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (A-III) se obtiene con un compuesto de fórmula (A-II) en un disolvente en presencia de un ácido o una base.

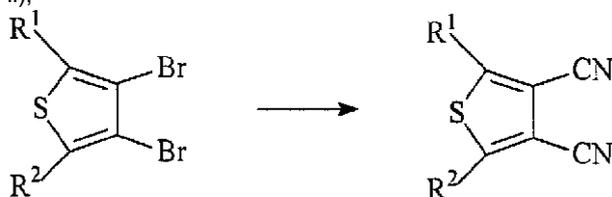
15 **[0087]** Los ejemplos adecuados de un disolvente que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter isopropílico, ciclohexano, n-hexano, acetato de etilo, dimetil éter de glicol, dietil éter de glicol, benceno, tolueno, DMF, DMSO, acetona, butanona, metil etil éter, metil t-butil éter, metil propil éter, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de butilo, ácido acético, ácido trifluoroacético, agua y una mezcla de los mismos.

**[0088]** En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (A-III) se obtiene con un compuesto de fórmula (A-II) de 0 °C a 200 °C en presencia de un ácido o una base.

25 **[0089]** En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (A-III) se obtiene con un compuesto de fórmula (A-II) de 50 °C a 200 °C en presencia de un ácido o una base.

**[0090]** En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (A-III) se obtiene con un compuesto de fórmula (A-II) a 80 °C a 180 °C en presencia de un ácido o una base.

30 **[0091]** En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de fórmula (A-I) con un cianuro se realiza para obtener un compuesto de fórmula (A-II),



fórmula (A-I)

fórmula (A-II).

35 **[0092]** Los ejemplos adecuados de un cianuro que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, cianuro cuproso, cianuro sódico, cianuro potásico y cianuro de mercurio.

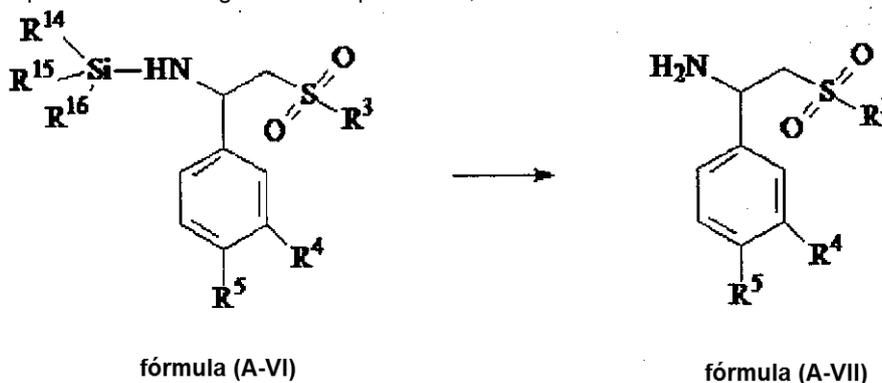
**[0093]** En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de fórmula (A-I) con un cianuro se realiza en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula (A-II).

40 **[0094]** Los ejemplos adecuados de un disolvente orgánico que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, DMF, DMSO, acetamida, N-metilpirrolidona, dimetil éter de dietilenglicol, dietil éter de dietilenglicol y una mezcla de los mismos.

**[0095]** En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de fórmula (A-I) con un cianuro se realiza de 50 °C a 250 °C para obtener un compuesto de fórmula (A-II).

**[0096]** En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de fórmula (A-I) con un cianuro se realiza de 100 °C a 250 °C para obtener un compuesto de fórmula (A-II).

**[0097]** En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (A-VII) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (A-VI) en presencia de un agente de desprotección,



10

**[0098]** Los ejemplos adecuados de un agente de desprotección que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y una mezcla de los mismos.

15

**[0099]** En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (A-VII) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (A-VI) en presencia de un agente de desprotección en un disolvente.

**[0100]** Los ejemplos adecuados de un disolvente que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter isopropílico, acetato de etilo, etanol, metanol, alcohol propílico, alcohol butílico, etilenglicol, dimetil éter de glicol, monometil éter de etilenglicol, monoetil éter etilenglicol, dietil éter de glicol, benceno, tolueno, n-hexano, ciclohexano, DMF, DMSO, ácido acético, ácido trifluoroacético, metil etil éter, metil propil éter, metil t-butil éter, acetona, butanona, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de butilo, agua y una mezcla de los mismos.

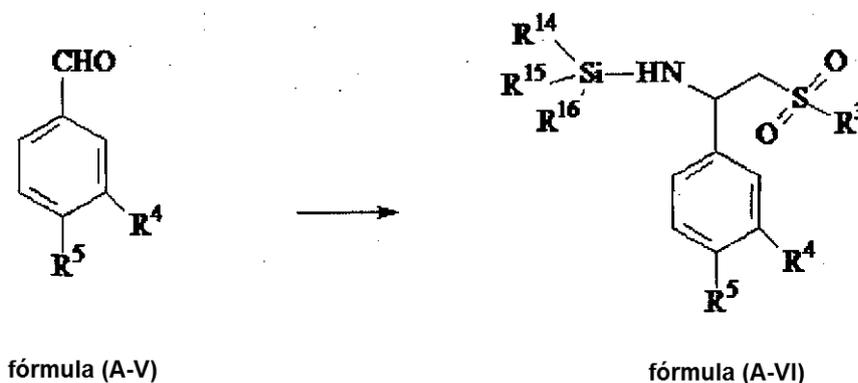
25

**[0101]** En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (A-VII) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (A-VI) en presencia de un agente de desprotección de -20 °C a 200 °C.

**[0102]** En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (A-VII) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (A-VI) en presencia de un agente de desprotección de 0 °C a 200 °C.

30

**[0103]** En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de fórmula (A-V) con  $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$  y  $(\text{R}^{14}\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{Si})_2\text{NM}$  se realiza en presencia de una base fuerte para obtener un compuesto de fórmula (A-VI),



35

en la cual el grupo representado por R<sup>3</sup> en CH<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup> es idéntico al grupo representado por R<sup>3</sup> en el compuesto de fórmula (I), y donde cada uno de R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> o R<sup>16</sup> en (R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>Si)<sub>2</sub>NM se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y fenilo, y M se selecciona entre el grupo que consiste en sodio, potasio y litio.

5 **[0104]** Los ejemplos adecuados de una base fuerte que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, alquilo litio, alquil sodio, alquil potasio, alcóxido sódico, alcóxido potásico, alcóxido de litio, alquilamida sódica, alquilamida de litio y alquil amida potásica.

**[0105]** En algunas realizaciones, los ejemplos ejemplos de una base fuerte que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, n-butillitio, t-butillitio, metil litio, etil litio, metóxido sódico, metóxido potásico, metóxido de litio, dimetilamida de litio, dietilamida de litio, dipropilamida de litio, diisopropilamida de litio y una mezcla de los mismos.

**[0106]** Los ejemplos adecuados de (R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>Si)<sub>2</sub>NM que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trietilsilil)amida de litio, bis(tripropilsilil)amida de litio, bis(triisopropilsilil)amida de litio, bis(dimetiletilsilil)amida de litio, bis(dimetilpropilsilil)amida de litio, bis(dimetilisopropilsilil)amida de litio, bis(dimetilfenilsilil)amida de litio, bis(dimetilbencilsilil)amida de litio, bis(dietilmetilsilil)amida de litio, bis(dietilpropilsilil)amida de litio, bis(dietilisopropilsilil)amida de litio, bis(dietilfenilsilil)amida de litio, bis(dietilbencilsilil)amida de litio, bis(diisopropilmetilsilil)amida de litio, bis(diisopropiletilsilil)amida de litio, bis(diisopropilfenilsilil)amida de litio, bis(diisopropilbencilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida sódica, bis(trietilsilil)amida sódica, bis(tripropilsilil)amida sódica, bis(triisopropilsilil)amida sódica, bis(dimetiletilsilil)amida sódica, bis(dimetilpropilsilil)amida sódica, bis(dimetilisopropilsilil)amida sódica, bis(dimetilfenilsilil)amida sódica, bis(dimetilbencilsilil)amida sódica, bis(dietilmetilsilil)amida sódica, bis(dietilpropilsilil)amida sódica, bis(dietilisopropilsilil)amida sódica, bis(dietilfenilsilil)amida sódica, bis(dietilbencilsilil)amida sódica, bis(diisopropilmetilsilil)amida sódica, bis(diisopropiletilsilil)amida sódica, bis(diisopropilfenilsilil)amida sódica, bis(diisopropilbencilsilil)amida sódica, bis(trimetilsilil)amida potásica, bis(trietilsilil)amida potásica, bis(tripropilsilil)amida potásica, bis(triisopropilsilil)amida potásica, bis(dimetiletilsilil)amida potásica, bis(dimetilpropilsilil)amida potásica, bis(dimetilisopropilsilil)amida potásica, bis(dimetilfenilsilil)amida potásica, bis(dimetilbencilsilil)amida potásica, bis(dietilmetilsilil)amida potásica, bis(dietilpropilsilil)amida potásica, bis(dietilisopropilsilil)amida potásica, bis(dietilfenilsilil)amida potásica, bis(dietilbencilsilil)amida potásica, bis(diisopropilmetilsilil)amida potásica, bis(diisopropiletilsilil)amida potásica, bis(diisopropilfenilsilil)amida potásica y bis(diisopropilbencilsilil)amida potásica.

**[0107]** En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de fórmula (A-V) con CH<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup> y (R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>Si)<sub>2</sub>NM se realiza con un catalizador, en presencia de una base fuerte para obtener un compuesto de fórmula (A- VII).

**[0108]** Los ejemplos adecuados de un catalizador que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, un agente de fluoración.

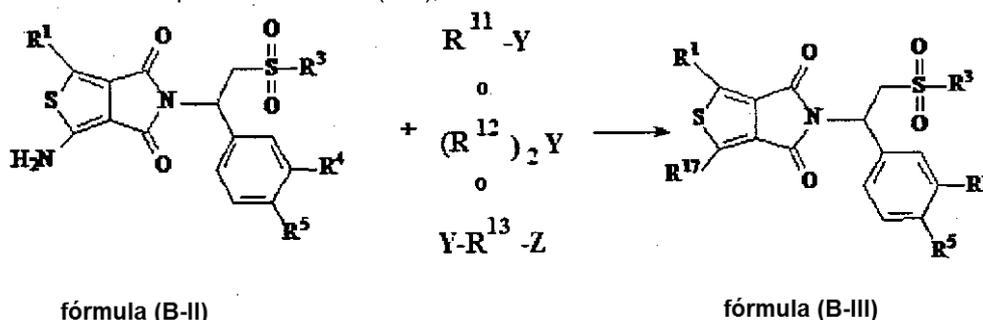
40 **[0109]** Los ejemplos adecuados de un agente de fluoración que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, trifluoruro de boro.

**[0110]** En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de fórmula (A-V) con CH<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup> y (R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>Si)<sub>2</sub>NM se realiza en presencia de una base fuerte de -100 °C a 100 °C para obtener un compuesto de fórmula (A-VII).

45

**[0111]** En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de fórmula (A-V) con CH<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup> y (R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>Si)<sub>2</sub>NM se realiza en presencia de una base fuerte de -100 °C a 50 °C para obtener un compuesto de fórmula (A- VII).

**[0112]** En otro aspecto, la presente solicitud se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (B-III), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (B-II) con un compuesto de fórmula R<sup>11</sup>-Y<sub>1</sub>(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>Y o Y-R<sup>13</sup>-Z para obtener el compuesto de fórmula (B-III),



en la cual,

R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, hidroxilo, ciano, nitro y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)oxi, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)oxi y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

5 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, (alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)oxi, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, ariloxi C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> y arilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)oxi;

10 cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, C(O)R<sup>8</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, o R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> representan juntos 1,4-butilideno, 1,5-pentilideno, 1,6-hexilideno o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>XCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, en la cual X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR<sup>8</sup>;

R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con halógeno;

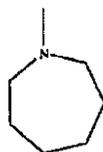
R<sup>11</sup> en R<sup>11</sup>-Y se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, C(O)R<sup>8</sup> y S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, Y se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, OMs y OTs;

R<sup>12</sup> en (R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>Y se selecciona entre C(O)R<sup>8</sup>, e Y es O;

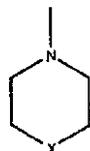
15 R<sup>13</sup> en Y-R<sup>13</sup>-Z se selecciona entre el grupo que consiste en 1,4-butilideno, 1,5-pentilideno, 1,6-hexilideno y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>XCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, cada uno de Y y Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, OMs y OTs,

X representa O, S o NR<sup>8</sup>

20 R<sup>17</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), NH(arilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), NHC(O)R<sup>8</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> piperidino, pirrolidinilo,



y



en la cual X representa O, S o NR<sup>8</sup>.

25

**[0113]** En algunas realizaciones, un reactivo alcalino se añade a la reacción de un compuesto de fórmula (B-II) con un compuesto de fórmula R<sup>11</sup>-Y, (R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>Y o Y-R<sup>13</sup>-Z para obtener un compuesto de fórmula (B-II).

30 **[0114]** Los ejemplos adecuados de un reactivo alcalino que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, diisopropilamina, piridina, N-etilmorfolina, N-etil-morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-etilpirrolidina, 4-dimetilaminopiridina, 4-pirrolidinopiridina, 2-metilpiridina, 3-metilpiridina, 4-metilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 2,4,6-trimetilpiridina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de litio, carbonato de cesio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro de litio, hidruro de aluminio y litio, metóxido sódico, metóxido potásico, metóxido de litio, etóxido sódico, etóxido potásico, etóxido de litio, isopropilato sódico, isopropilato potásico, isopropilato de litio, (R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>Si)<sub>2</sub>NM, amida sódica, amida de litio, amida potásica y una mezcla de los mismos, en la que R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> en (R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>Si)<sub>2</sub>NM cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub> y fenilo, M se selecciona entre el grupo que consiste en sodio, potasio y litio.

40 **[0115]** Los ejemplos adecuados de (R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>Si)<sub>2</sub>NM que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trietilsilil)amida de litio, bis(tripropilsilil)amida de litio, bis(triisopropilsilil)amida de litio, bis(dimetiletilsilil)amida de litio, bis(dimetilpropilsilil)amida de litio, bis(dimetilisopropilsilil)amida de litio, bis(dimetilfenilsilil)amida de litio, bis(dimetilbencilsilil)amida de litio, bis(dietilmetsilil)amida de litio, bis(dietilpropilsilil)amida de litio, bis(dietilisopropilsilil)amida de litio, bis(dietilfenilsilil)amida de litio, bis(dietilbencilsilil)amida de litio, bis(diisopropilmetsilil)amida de litio, bis(diisopropilbencilsilil)amida de litio, bis(diisopropilbencilsilil)amida de litio, bistrimetilsililamida sódica, bis(trietilsilil)amida sódica, bis(tripropilsilil)amida sódica, bis(triisopropilsilil)amida sódica, bis(dimetiletilsilil)amida sódica, bis(dimetilpropilsilil)amida sódica, bis(dimetilisopropilsilil)amida sódica, bis(dimetilfenilsilil)amida sódica, bis(dimetilbencilsilil)amida sódica, bis(dietilmetsilil)amida sódica, bis(dietilpropilsilil)amida sódica, bis(dietilisopropilsilil)amida sódica, bis(dietilfenilsilil)amida sódica, bis(dietilbencilsilil)amida sódica, bis(diisopropilmetsilil)amida sódica, bis(diisopropilbencilsilil)amida sódica, bis(trimetilsilil)amida potásica, bis(trietilsilil)amida potásica, bis(tripropilsilil)amida potásica, bis(triisopropilsilil)amida potásica, bis(dimetiletilsilil)amida potásica, bis(dimetilpropilsilil)amida potásica, bis(dimetilisopropilsilil)amida potásica, bis(dimetilfenilsilil)amida

potásica, bis(dimetilbencilsilil)amida potásica, bis(dietilmetilsilil)amida potásica, bis(dietilpropilsilil)amida potásica, bis(dietilisopropilsilil)amida potásica, bis(dietilfenilsilil)amida potásica, bis(dietilbencilsilil)amida potásica, bis(diisopropilmetilsilil)amida potásica, bis(diisopropiletilsilil)amida potásica, bis(diisopropilfenilsilil)amida potásica y bis(diisopropilbencilsilil)amida potásica.

5

**[0116]** En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de fórmula (B-I) con un compuesto de fórmula  $R^{11}-Y$ ,  $(R^{12})_2Y$  o  $Y-R^{13}-Z$  se realiza en un disolvente para obtener un compuesto de fórmula (B-II).

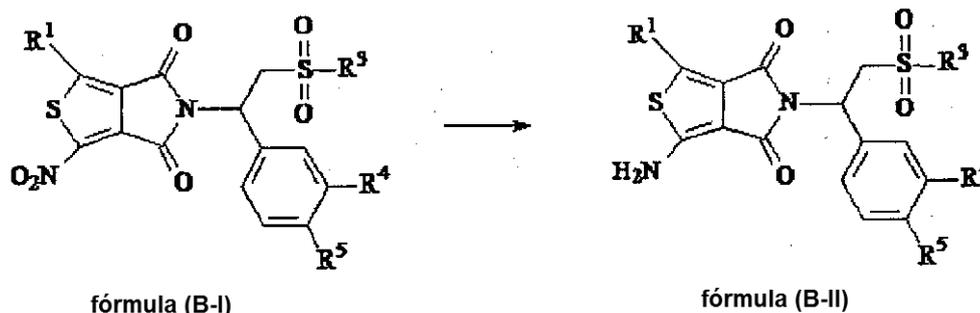
**[0117]** Los ejemplos adecuados de un disolvente que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, acetona, butanona, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de butilo, acetato de isopropilo, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, formiato de isopropilo, propionato de metilo, propionato de etilo, propionato de propilo, propionato de butilo, propionato de isopropilo, éter metílico, éter dietílico, metil éter dietílico, metil t-butil éter, etil t-butil éter, metil isopropil éter, etil isopropil éter, éter isopropílico, acetato de etilo, etanol, metanol, alcohol propílico, alcohol butílico, etilenglicol, dimetil éter de glicol, etilenglicol mono metil éter, monoetil éter de etilenglicol, dietil éter de glicol, benceno, tolueno, n-hexano, ciclohexano, DMF, DMSO, éter de petróleo, agua y una mezcla de los mismos.

**[0118]** En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de fórmula (B-I) con un compuesto de fórmula  $R^{11}-Y$ ,  $(R^{12})_2Y$  o  $Y-R^{13}-Z$  se realiza de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $200\text{ }^\circ\text{C}$  para obtener un compuesto de fórmula (B-II).

20

**[0119]** En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de fórmula (B-I) con un compuesto de fórmula  $R^{11}-Y$ ,  $(R^{12})_2Y$  o  $Y-R^{13}-Z$  se realiza de  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  para obtener un compuesto de fórmula (B-II).

**[0120]** En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (B-II) se prepara con un compuesto de fórmula (B-I),



25

en la cual,

$R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , alcoxi  $C_1-C_8$ , hidroxilo, ciano, nitro y  $NR^6R^7$ ;

$R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo  $C_1-C_8$ , alcoxi  $C_1-C_8$ , alquilo  $C_1-C_8$ -(alquileo  $C_1-C_8$ ) oxi, arilo  $C_5-C_{12}$ , arilo  $C_5-C_{12}$ -(alquileo  $C_1-C_8$ ) oxi y  $NR^6R^7$ ;

$R^4$  y  $R^5$  se seleccionan por separado entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_8$ , alcoxi  $C_1-C_8$ , alquilo  $C_1-C_8$ , ciano, cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , (alquileo  $C_1-C_8$ )-cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ -(alquileo  $C_1-C_8$ ) oxi, cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , arilo  $C_5-C_{12}$ , arilo  $C_5-C_{12}$  y arilo  $C_5-C_{12}$  (alquileo  $C_1-C_8$ ) oxi;

cada uno de  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , arilo,  $C(O)R^8$  o  $SO_2R^8$ , o  $R^6$  y  $R^7$  representan juntos 1,4-butilideno, 1,5-pentilideno, 1,6-hexilideno y  $CH_2CH_2XCH_2CH_2$ , en la cual X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y  $NR^8$ ;

$R^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_1-C_8$  sustituido con halógeno.

**[0121]** En algunas realizaciones, la reacción para preparar un compuesto de fórmula (B-II) con un compuesto de fórmula (B-I) se realiza en presencia de un agente de reducción.

**[0122]** Los ejemplos adecuados de un agente reductor que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, hierro en polvo, hidrosulfito sódico en polvo, cinc en polvo e hidrógeno.

45

**[0123]** En algunas realizaciones, la reacción para la preparación de un compuesto de fórmula (B-II) con un compuesto de fórmula (B-I) se realiza en presencia de un catalizador.

**[0124]** Los ejemplos adecuados de un catalizador que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, metales pesados, tales como paladio, platino, rodio, níquel, rutenio, iridio, etc., y un óxido o una sal de los mismos, tal como clorhidrato, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

**[0125]** En algunas realizaciones, la reacción para la preparación de un compuesto de fórmula (B-II) con un compuesto de fórmula (B-I) se realiza en presencia de los siguientes catalizadores, hidrócloro, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, paladio-carbono, platino-carbono, dióxido de platino, cloruro de paladio, 5 cloruro de platino, níquel Raney o una mezcla de los mismos.

**[0126]** En algunas realizaciones, la reacción para la preparación de un compuesto de fórmula (B-II) con un compuesto de fórmula (B-I) se realiza en un disolvente.

10 **[0127]** Los ejemplos adecuados de un disolvente que puede usarse en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, propil alcohol, alcohol butílico, alcohol isopropílico, cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, dimetil éter de glicol, dietil éter de glicol, éter dietílico, metil etil éter, metil propil éter, metil butil éter, etil propil éter, metil t-butil éter, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de butilo, propionato de metilo, propionato de etilo, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, 15 acetato de isopropilo, acetona, butanona, piridina, DMF, DMSO, acetonitrilo, propionitrilo, benceno, tolueno, agua y una mezcla de los mismos.

**[0128]** En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (B-II) se prepara con un compuesto de fórmula (B-I) a -20 °C a 250 °C.

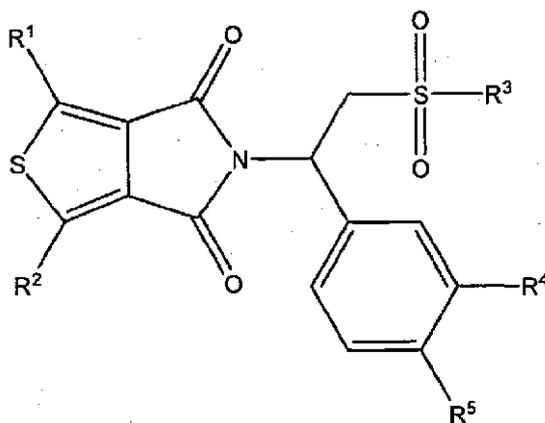
20

**[0129]** En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (B-II) se prepara con un compuesto de fórmula (B-I) a 0 °C a 150 °C.

**[0130]** En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (B-II) se prepara con un compuesto de fórmula (B-I) de 1 25 atm a 100 atm.

**[0131]** En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (B-II) se prepara con un compuesto de fórmula (B-I) a 1 atm a 20 atm.

30 **[0132]** En otro aspecto más, la presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero, un enantiómero o un tautómero, o una mezcla de estereoisómeros de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un polimorfo del mismo o un solvato del mismo,



fórmula (I)

35 en la cual,

cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, ciano, nitro y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido; R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo(alquilen)oxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo(alquilen)oxi 40 opcionalmente sustituido y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido;

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (alquilen)cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo(alquilen)oxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo(x)opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo(x)opcionalmente sustituido y arilo(alquilen)oxi 45 opcionalmente sustituido;

cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo

opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, C(O)R<sup>8</sup> opcionalmente sustituido y SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> opcionalmente sustituido, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan juntos 1,4-butilideno opcionalmente sustituido, 1,5-pentilideno opcionalmente sustituido, 1,6-hexilideno opcionalmente sustituido o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>XCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, en la cual X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR<sup>8</sup>;

5 R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido.

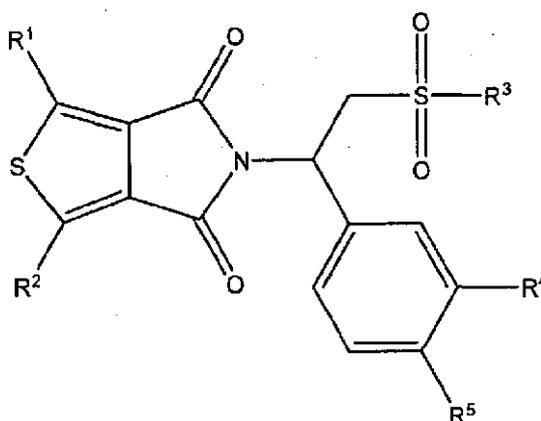
[0133] Los ejemplos de un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable que se puedan utilizar en la composición farmacéutica de la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, agente de deslizamiento, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte / colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente suspensor, estabilizante, agente isosmótico, disolvente o emulsionante, que haya sido aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos como aceptable para su uso en seres humanos y animales.

[0134] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente solicitud comprende además al menos otro principio activo.

[0135] Los ejemplos apropiados de ingredientes activos que se pueden utilizar en la presente solicitud incluyen, pero sin limitación, mostaza nitrogenada, aziridina, metilmelamina, alquil sulfonato, nitrosourea, triazeno, folacina, análogo de la pirimidina, análogo de la purina, alcaloides de la vinca, epipodofilotoxina, antibióticos, inhibidor de la topoisomerasa, vacunas anticáncer, acivicina, aclarrubicina, clorhidrato de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramicina, asparaginasum, azitromicina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, mesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, busulfan, actinomicina C, calusterona, caracemida, carbetimer, carboplatino, carmustina, clorhidrato de carrubicina, clorambucilo, cirolemicina, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbacina, actinomicina D, clorhidrato de daunorrubicina, decitabina, docetaxel, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, droloxifeno, clorhidrato de epirubicina, clorhidrato de esorubicina, estramustina, etanidazol, etopósido, floxuridina, fluorouracilo, fluorocitabina, gemcitabina, clorhidrato de idarrubicina, ifosfamida, interleucina II, interferón α-2a, interferón α-2b, clorhidrato de irinotecan, letrozol, mercaptopurina, metotrexato, metopina, mitomicina, mitoxantrona, paclitaxel, procarbazona, tiotepa, vinblastina, vincristina, inhibidores de la angiogénesis, camptotecina, hexadecadrol, aspirina, paracetamol, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, meloxicam, corticoesteroides y corticosteroides adrenales.

[0136] En algunas realizaciones, una composición farmacéutica de la presente solicitud se formula como un comprimido, solución, gránulo, parche, ungüento, cápsula, aerosol o supositorio que se administran por vía parenteral, transdérmica, a través de la mucosa, nasal, bucal, sublingual o vía oral.

[0137] En otro aspecto más, la presente solicitud se refiere a un compuesto de la fórmula (I) para su uso en un procedimiento para reducir la actividad de la enzima PDE4, que comprende el poner en contacto la enzima PDE4 con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) un enantiómero o un tautómero o una mezcla de estereoisómeros de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un polimorfo del mismo o un solvato del mismo.



fórmula (I)

en la cual,

45 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, ciano, nitro y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido; R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente

sustituido, alquilo(alquilen)oxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo(alquilen)oxi opcionalmente sustituido y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido;

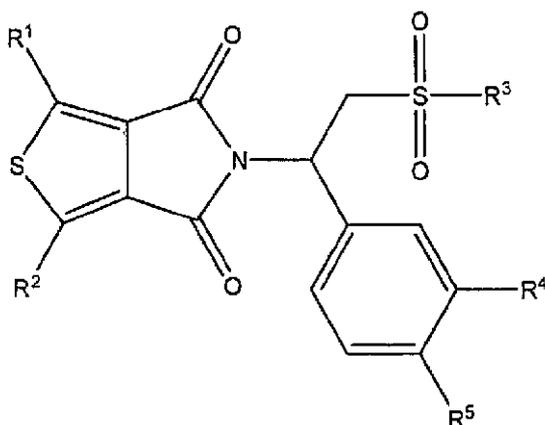
5 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (alquilen)cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo(alquilen)oxi opcionalmente sustituido, cicloalquiloaxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloaxi opcionalmente sustituido y arilo(alquilen)oxi opcionalmente sustituido;

10 cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, C(O)R<sup>8</sup> opcionalmente sustituido y SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> opcionalmente sustituido, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan juntos 1,4-butilideno opcionalmente sustituido, 1,5-pentilideno opcionalmente sustituido, 1,6-hexilideno opcionalmente sustituido o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>XCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, en la cual X se selecciona entre el grupo que consiste en O S y NR<sup>8</sup>;

R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido.

15 **[0138]** En algunas realizaciones, poner en contacto la encima PDE4 con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un enantiómero o un tautómero, o una mezcla de estereoisómeros de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, un polimorfo de los mismos o un solvato de los mismos, se realiza *in vitro*.

20 **[0139]** En otro aspecto más, la presente solicitud se refiere además a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar enfermedades o afecciones mediadas por la enzima PDE4, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero, un enantiómero o un tautómero, o una mezcla de estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un polimorfo del mismo o un solvato del mismo



fórmula (I)

25 en la cual,

30 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, ciano, nitro y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo(alquilen)oxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo(alquilen)oxi opcionalmente sustituido y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido;

35 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (alquilen)cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo(alquilen)oxi opcionalmente sustituido, cicloalquiloaxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloaxi opcionalmente sustituido y arilo(alquilen)oxi opcionalmente sustituido;

40 cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, C(O)R<sup>8</sup> opcionalmente sustituido y SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> opcionalmente sustituido, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan juntos 1,4-butilideno opcionalmente sustituido, 1,5-pentilideno opcionalmente sustituido, 1,6-hexilideno opcionalmente sustituido o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>XCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, en la cual X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR<sup>8</sup>;

R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido.

45 **[0140]** En algunas realizaciones, las enfermedades o afecciones se seleccionan de entre el grupo que consiste en enfermedades o afecciones inflamatorias, enfermedades o afecciones infecciosas, enfermedades o afecciones

inmunitarias, y enfermedades o afecciones cancerosas.

**[0141]** En algunas realizaciones, ejemplos de las enfermedades o afecciones incluyen, pero sin limitarse a estas, carcinoma de cabeza, carcinoma tiroideo, cáncer de cuello, cáncer de ojo, cáncer de piel, cáncer oral, cáncer de la garganta, cáncer de esófago, cáncer de mama, cáncer de huesos, leucemia, mieloma, cáncer de pulmón, cáncer de colon, carcinoma del sigmoide, cáncer rectal, cáncer gástrico, cáncer prostático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer cerebral, cáncer intestinal, cáncer de corazón, carcinoma adrenal, cáncer del tejido subcutáneo, cáncer de los ganglios linfáticos, melanoma maligno, glioma maligno, VIH, hepatitis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad de absorción ósea, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía crónica, dermatitis, enfermedad inflamatoria de la piel, dermatitis atópica, fibrosis quística, choque séptico, piemia, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome de enfermedad séptica, lesión por reperfusión tras isquemia, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto de enfermedad de injerto contra hospedador, enfermedad autoinmunitaria, espondilitis reumatoide, síntomas de artritis (tales como artritis reumatoide u osteoartritis), osteoporosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enteritis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, eritema leproso nodoso de la lepra (ENL), lesión por radiación, asma, lesión de pulmón de enriquecimiento de oxígeno, infecciones por microorganismos y síndrome de infección por microorganismos.

**[0142]** En algunas realizaciones, se utiliza un compuesto de la fórmula (I) en un procedimiento en el que como ejemplos de infección por microorganismos y síndrome infeccioso por microorganismos que se van a tratar y que está mediado por la enzima PDE4 incluyen, pero sin limitación, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, malaria, infecciones por micobacterias e infecciones oportunistas inducidas por el VIH.

**[0143]** En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I) se utiliza en un procedimiento cuando un sujeto tiene la necesidad del procedimiento para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por la enzima PDE4, se administra en una dosis unitaria de 0,1 mg – 1000 mg de un compuesto de la fórmula (I).

**[0144]** En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I) se utiliza en un procedimiento cuando un sujeto tiene la necesidad del procedimiento para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por la enzima PDE4, se administra a una dosis unitaria de 1 mg – 1000 mg de un compuesto de la fórmula (I).

**[0145]** En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I) se utiliza en un procedimiento para tratar enfermedades o afecciones mediadas por la enzima PDE4 que comprende además la administración a un sujeto que tiene la necesidad del mismo de al menos otro principio activo.

**[0146]** Ejemplos apropiados de ingredientes activos que se pueden utilizar en la presente solicitud incluyen, pero sin limitarse a estos, mostaza nitrogenada, aziridina, metilmelamina, alquil sulfonato, nitrosoourea, triazeno, folacina, análogo de la pirimidina, análogo de la purina, alcaloides de la vinca, epipodofilotoxina, antibióticos, inhibidor de la topoisomerasa, vacunas anticáncer, acivicina, aclarrubicina, clorhidrato de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramincina, asparaginasum, azitromicina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, mesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, busulfan, actinomicina C, calusterona, caracemida, carbetimer, carboplatino, carmustina, clorhidrato de carrubicina, clorambucilo, cirolemicina, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbacina, actinimicina D, clorhidrato de daunorrubicina, decitabina, docetaxel, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, droloxifeno, clorhidrato de epirubicina, clorhidrato de esorubicina, estramustina, etanidazol, etopósido, floxuridina, fluorouracilo, fluorocitabina, gemcitabina, clorhidrato de idarrubicina, ifosfamida, interleucina II, interferón  $\alpha$ -2a, interferón  $\alpha$ -2b, clorhidrato de irinotecan, letrozol, mercaptopurina, metotrexato, metopina, mitomicina, mitoxantrona, paclitaxel, procarbazona, tiotepa, vinblastina, vincristina, inhibidores de la angiogénesis, camptotecina, hexadecadrol, aspirina, paracetamol, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, meloxicam, corticoesteroides y corticosteroides adrenales.

**[0147]** En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I) se utiliza en un procedimiento en el que a un sujeto que tiene la necesidad del procedimiento para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por la enzima PDE4 se le administra simultánea, concurrente, separada o secuencialmente un compuesto de fórmula (I) y al menos otro principio activo.

## Ejemplos

**[0148]** Aunque cualquier experto en la materia sea capaz de preparar los compuestos de la presente solicitud según las técnicas generales que se han desvelado anteriormente, se proporcionan detalles más específicos sobre técnicas sintéticas para la preparación de compuestos de la presente solicitud en otra parte de la presente memoria descriptiva por conveniencia. De nuevo, todos los reactivos y condiciones de reacción empleadas en la síntesis son conocidos para los expertos en la materia y están disponibles de fuentes comerciales comunes.

**Abreviaturas****[0149]**

5	CDI:	1,1'-carbonildiimidazol;
	DCM:	diclorometano;
	THF:	tetrahidrofurano;
	TFA:	ácido trifluoroacético;
	DMAP:	4-(N,N-dimetilamino)piridina;
10	TEA:	triethylamina;
	DMF:	N,N-dimetilformamida;
	DMSO:	dimetilsulfóxido;
	HOBt:	1-hidroxibenzotriazol;
	DCC:	N,N-diciclohexilcarbodiimida;
15	TBFA:	fluoruro de tetrabutilamonio;
	EDC.HCl:	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
	Fmoc:	9-fluorenilmetoxicarbonilo;
	MOM:	metoximetilo;
	MEM:	metoxi etoxi metilo;
20	MTM:	metiltiometilo;
	SEM:	2-(trimetilsilil)etoximetilo;
	TMSE:	2-(trimetilsilil)etilo;
	DIC:	N,N'-diisopropilcarbodiimida;
	HOAt:	1-hidroxi-7-azobenzotriazol;
25	BOP:	(hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tri-(dimetilamino)fosfonio);
	Cl-HOBt:	6-cloro-1-hidroxibenzotriazol;
	DEPBT:	3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-fentriazin-4-ona;
	HATU:	hexafluorofosfato de [4,5-B]piridin-3-óxido de bis(dimetilamino)metileno-triazol;
	HBTU:	hexafluorofosfato de benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametilurea;
30	HCTU:	hexafluorofosfato de 6-clorobenzotriazol-1,1,3,3-tetrametilurea;
	HOObt:	3-hidroxi-1,2,3-fentriazin-4(3H)-ona;
	PyBOP:	benzotriazol-1-il-oxi tripirrolidinilfosfina del ácido hexafluorofosfórico;
	TATU:	tetrafluoroborato de O-(7-azobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurea;
	TBTU:	tetrafluoroborato O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurea;
35	OMS:	éster del ácido metanosulfónico;
	OTS:	éster del ácido p-toluenosulfónico.

**[0150]** La preparación de compuestos de la presente solicitud se ilustra por medio de, pero no se limita a los siguientes ejemplos.

40

Compuesto 1a4-Metoxi-3-etoxibenzaldehído

45 **[0151]** En un matraz de tres bocas de 500 ml equipado con un agitador mecánico y un tubo de gas inerte se añadieron 30,5 g de isovanilina, 55,2 g de carbonato potásico, 49,9 g de yodoetano y 140 ml de DMF. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en 1400 ml de agua y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (600 ml x 2). Las fases de acetato de etilo se combinaron. La fase orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (200 ml x 3), 200 ml de agua y 200 ml NaCl saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se  
50 filtró. El disolvente se evaporó para dar un sólido de color amarillo pajizo. El sólido se recristalizó con un disolvente mixto de acetato de etilo y éter de petróleo (1:4) para dar un sólido en forma de agujas de color blanco (32,9 g). EM (m/z): 181 [M+1]<sup>+</sup>.

**[0152]** Los siguientes compuestos **1b-1d** se prepararon con los mismos procedimientos que se han descrito  
55 anteriormente.

Compuesto 1b4-etoxi-3-metoxibenzaldehído

60

**[0153]** El procedimiento para la preparación del compuesto **1a** se repitió con vanilina en lugar de isovanilina para obtener un producto sólido. EM (m/z): 181 [M+1]<sup>+</sup>.

Compuesto 1c3,4-dimetoxibenzaldehído

- 5 **[0154]** El procedimiento para la preparación del Ejemplo **1a** se repitió con yodometano en lugar de yodoetano para obtener un producto sólido. EM (m/z): 167 [M+1]<sup>+</sup>.

Compuesto 1d10 3-fenilmetoxi-4-metoxibenzaldehído

- [0155]** El procedimiento para la preparación del Ejemplo **1a** se repitió con cloruro de bencilo en lugar de yodoetano para obtener un producto sólido. EM (m/z): 243 [M+1]<sup>+</sup>.

15 Compuesto 2a1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)-N-(trimetilsilil)etilamina

- [0156]** En un matraz de tres bocas y 500 ml equipado con un agitador magnético y un tubo de gas inerte se añadieron 20 3,7 g de dimetilsulfona y 160 ml de THF. La mezcla se enfrió a -78 °C y 22 ml de n-butillitio (solución 2,2 M en n-hexano) se añadió gota a gota en la mezcla. Después de la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a -78 °C y se agitó durante 30 min para obtener **A**. En un matraz de tres bocas y 250 ml, equipado con un agitador magnético y un tubo de gas inerte se añadieron 7,1 g del compuesto **1a**. El matraz se enfrió en un baño de hielo-sal. Se añadieron gota a gota 43 ml de bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1,06 M en THF) en el matraz. Después de la adición, la mezcla 25 de reacción se agitó durante 15 min, y después se añadieron gota a gota 10 ml de una solución de trifluoruro de boro en éter dietílico a la mezcla. La mezcla resultante se agitó durante 5 min para obtener **B**. **B** se transfirió a **A**. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente (durante aproximadamente 1,5 horas). La reacción se interrumpió con 200 ml de una solución 1,6 N de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla se agitó durante 30 min y después se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Todas las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica resultante se lavó 30 con 200 ml NaCl saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó para dar 10 g de un sólido espumoso de color amarillo pajizo.

- [0157]** Los siguientes compuestos **2b-2d** se prepararon con los mismos procedimientos que se han descrito anteriormente.

35

Compuesto **2b**:

1-(3-metoxi-4-etoxifenil)-2-(metilsulfonyl)-N-(trimetilsilil)etilamina

Compuesto **2c**:

1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonyl)-N-(trimetilsilil)etilamina

40

Compuesto **2d**:

1-(3-fenilmetoxi-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)-N-(trimetilsilil)etilamina

Compuesto 3a:45 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etilamina

- [0158]** En un matraz de una sola boca de 500 ml equipado con un agitador magnético se añadieron 10 g del compuesto **2a**, 100 ml de éter dietílico y 100 ml de HCl 4 N. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se separó. La capa orgánica se extrajo con HCl 4 N (100 ml x 3). Las fases acuosas se combinaron. El pH de la fase 50 acuosa se ajustó a 12 con hidróxido sódico 4 N en un baño de hielo. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 200 ml de NaCl saturado, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El disolvente se evaporó. Se produjeron 1,5 g de un sólido de color blanco después de purificar con cromatografía en columna.

- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,93-6,84 (m, 3H), 4,60 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,12 (c, 2H, J = 4 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,37-3,21 (m, 2H), 2,92 55 (s, 3H), 1,86 (s, 2H), 1,48 (t, 3H, J = 4 Hz); EM (m/z): 274 [M+1]<sup>+</sup>; HPLC quiral (isopropanol/n-hexano/dietilamina = 35/65/0,1, columna Chiralcel® OJ-H, 250 x 4,6 mm, 1,0 ml/min, @234 nm): 15,2 min (isómero R, 49,8%), 17,3 min (isómero S, 50,2%).

- [0159]** Los siguientes compuestos **3b-3d** se prepararon con los mismos procedimientos que se han descrito anteriormente.

60

Compuesto **3b**:1-(3-metoxi-4-etoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etilamina EM (m/z): 274 [M+1]<sup>+</sup>Compuesto **3c**:

65

1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etilamina EM (m/z): 260 [M+1]<sup>+</sup>

## Compuesto 3d:

1-(3-fenilmetoxi-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etilamina EM (m/z): 336 [M+1]<sup>+</sup>Compuesto 4a

5

Sal de (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etilamina·N-acetil-L-valina

**[0160]** En un matraz de una sola boca de 100 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y un tubo de gas inerte se añadieron 6,920 g del compuesto **3a**, 2,418 g de N-acetil L-valina y 50 ml de metanol anhidro. La mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite durante 1 hora, se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se filtró al vacío para dar un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se añadió en 25 ml de metanol anhidro. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora, se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró al vacío para dar 6,752 g de un sólido de color blanco.

15 Compuesto 4b(S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)-etilamina

**[0161]** En un matraz de una sola boca de 250 ml, equipado con un agitador magnético se añadieron 6,752 g del compuesto **4a**, 150 ml de diclorometano y 150 ml de agua. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución acuosa al 5% de hidróxido sódico en un baño de hielo para ajustar el pH a 11. La mezcla resultante se separó. La fase acuosa se extrajo con 150 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 100 ml de NaCl saturado, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El disolvente se evaporó para dar 2,855 g de un sólido de color blanco (99,0% ee). EM (m/z): 274 [M+1]<sup>+</sup>; HPLC quiral (isopropanol/n-hexano/dietilamina = 35/65/0,1, columna Chiralcel® OJ-H, 250 x 4,6 mm, 1,0 ml/min, @234 nm): 15,2 min (isómero R, 0,5%), 17,3 min (isómero S, 99,5%).

Compuesto 4cSal de (R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etilamina·N-acetil-D-leucina

30

**[0162]** En un matraz de una sola boca de 100 ml, equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y un tubo de gas inerte se añadieron 1,365 g del compuesto **3a**, 0,519 g de N-acetil D-leucina y 10 ml de metanol anhidro. La mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite durante 1 hora, se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se filtró al vacío para dar 1,290 g de un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se añadió en 10 ml de metanol anhidro. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora, se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se filtró al vacío para dar 1,042 g de un sólido de color blanco.

Compuesto 4d40 (R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etilamina

**[0163]** En un matraz de una sola boca de 250 ml equipado con un agitador magnético se añadieron el compuesto **4c**, 50 ml de diclorometano y 50 ml de agua. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución acuosa al 5% de hidróxido sódico, en un baño de hielo para ajustar el pH a 11. La mezcla resultante se separó. La capa acuosa se extrajo con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 50 ml de NaCl saturado, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El disolvente se evaporó para dar 0,622 g de un sólido de color blanco (99,0% ee). EM (m/z): 274 [M+1]<sup>+</sup>; HPLC quiral (alcohol isopropílico/n-hexano/dietilamina = 35/65/0,1, columna Chiralcel® OJ-H, 250 x 4,6 mm, 1,0 ml/min, @234 nm): 15,2 min (isómero R, 99,5%), 17,3 min (isómero S, 0,5%).

50 Compuesto 53,4-dicianotiofeno

**[0164]** En un matraz de tres bocas de 2000 ml, equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y un tubo de gas inerte se añadieron 96,8 g de 3, 4-dibromotiofeno, 104 g de cianuro cuproso y 100 ml de DMF seca. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 400 g de FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O en 700 ml de ácido clorhídrico 1,7 N. La solución de reacción se mantuvo de 60 °C a 70 °C durante 30 min. Se añadieron 500 ml de DCM a la solución de reacción después de que se enfriara lo suficiente. La mezcla resultante se dividió en varias porciones. Cada porción fue de 300 ml y se extrajo con DCM (300 ml x 2). Todas las fases de DCM se combinaron. El extracto se dividió en varias porciones. Cada porción fue de 600 ml y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 6 N (50 ml x 2), agua, una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y una solución salina saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó para dar un sólido de color amarillo. El sólido de color amarillo se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo y éter de petróleo (1:1) y se filtró para dar 21 g de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,07 (s, 2H).

65

Compuesto 6Ácido tiofeno-3,4-dicarboxílico

5 **[0165]** En un matraz de fondo redondo de 500 ml, equipado con un agitador electromagnético y un condensador de reflujo se añadieron 15,978 g del compuesto **5**, 43,997 g de hidróxido potásico y 174 ml de etilenglicol. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 350 ml de agua a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (100 ml x 2). Las fases de éter dietílico se descartaron. Una cantidad en exceso de ácido clorhídrico concentrado se añadió a la capa acuosa en un baño de hielo para dar un precipitado de color blanco. El precipitado de color blanco se filtró y el sólido se disolvió en éter dietílico (aproximadamente 2000 ml). El filtrado se extrajo con éter dietílico (300 ml x 3). Todas las fases de éter dietílico se combinaron. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó para dar 15 g de un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se recrystalizó con agua. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,35 (s a, 2H), 8,17 (s, 2H); EM (m/z): 171 [M-1]<sup>+</sup>.

15

Compuesto 7tiofeno[3,4-c]furan-1,3-dicetona

20 **[0166]** En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y un tubo de secado se añadieron 15 g del compuesto 6 y 120 ml de anhídrido acético. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se evaporó para dar 13 g de un sólido de color pardo.

Compuesto 8

25

Ácido 2-nitrotiofeno-3,4-dicarboxílico

**[0167]** En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado se añadieron 40 ml de ácido nítrico fumante (contenido del 95%). El matraz se enfrió a 0 °C a 5 °C con un baño de hielo. Se añadieron en porciones 10 g del compuesto **7** (1 g por cada porción). Después de la adición, la mezcla se hizo reaccionar durante 30 min a la temperatura fijada (un sólido de color amarillo se separó). La mezcla de reacción se vertió en 80 g de una mezcla de hielo-agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Todas las fases de acetato de etilo se combinaron. La fase orgánica se lavó secuencialmente con 50 ml x 2 de agua y una solución salina saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó para dar 10 g de un sólido de color amarillo. EM (m/z): 216 [M-1]<sup>+</sup>.

35

Compuesto 94-nitrotiofeno[3,4-c]furan-1,3-dicetona

40

**[0168]** En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador electromagnético, un condensador de reflujo y un tubo de secado se añadieron 10 g del compuesto **8** y 100 ml de anhídrido acético. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se evaporó para dar 9 g de un sólido de color pardo.

45 Ejemplo 1

5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1-nitro-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

**[0169]** En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado se añadieron 1,99 g del compuesto **9**, 2,73 g del compuesto **3a** y 100 ml de THF. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 1,944 g de CDI. La mezcla resultante se calentó a reflujo en un baño de aceite durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente al aire abierto. Se añadieron 200 ml de acetato de etilo y 150 ml de agua. La mezcla se extrajo y se separó. La capa orgánica se lavó con 100 ml de HCl 0,5 N, 100 ml de NaCl saturado, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó. Se produjeron 3,541 g de un sólido de color amarillo claro después de purificar con cromatografía en columna. EM (m/z): 453 [M-1]<sup>+</sup>.

55

Ejemplo 2

5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1-amino-5H-tiofeno [3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

60

**[0170]** En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador electromagnético, un condensador de reflujo y un tubo de secado se añadieron 2,27 g de 5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1-nitro-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona y 100 ml de THF. La mezcla se calentó a reflujo. Se añadieron 1,4 g de hierro en polvo reductor. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas y se filtró vacío. El filtrado se evaporó. Se añadieron 200 ml de acetato de etilo y 150 ml de agua. La mezcla se

65

extrajo y se separó. Las fases se lavaron con 100 ml de agua, 100 ml de NaCl saturado, después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El disolvente se evaporó. Se produjeron 1,68 g de un sólido de color pardo amarillento con cromatografía en columna. EM (m/z): 425 [M+1]<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 3

N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida

**[0171]** Método I: En un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y un tubo de secado se añadieron 0,1 g de 5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-amino-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona, 0,005 g de DMAP y 10 ml de anhídrido acético. La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 6 horas. El disolvente se evaporó. Se produjeron 0,02 g de un sólido de color blanco después de purificar con cromatografía en columna.

**[0172]** Método II: En un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y un tubo de secado se añadieron 0,1 g de 5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-amino-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona y 5 ml de piridina. Se añadieron gota a gota 0,2 ml de cloruro de acetilo en un baño de hielo y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. Se añadieron 50 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. La mezcla se extrajo y se separó. Las fases orgánicas se lavaron con 20 ml de HCl 2 N, 20 ml de NaCl saturado, después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El disolvente se evaporó. Se produjeron 0,08 g de un sólido espumoso de color blanco. EM (m/z): 465 [M-1]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,12 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 6 Hz), 5,82 (dd, 1H, J = 3 Hz, J = 7 Hz), 4,56 (dd, 1H, J = 5 Hz, J = 11 Hz), 4,12 (c, 2H, J = 3 Hz), 3,86 (s, 3H), 3,76 (dd, 1H, J = 5 Hz, J = 11 Hz), 2,88 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,47 (t, 3H, J = 5 Hz).

## 25 Ejemplo 4

5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofeno [3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

**[0173]** En un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado se añadieron 0,077 g del compuesto **7**, 0,137 g del compuesto **3a** y 10 ml de THF. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 0,122 g de CDI. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas en un baño de aceite y se enfrió a temperatura ambiente abierto al aire. Se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua en la mezcla. La mezcla resultante se extrajo y se separó. La fase orgánica se lavó con 20 ml de HCl 0,5 N, 20 ml de NaCl saturado, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó para dar 0,121 g de un sólido de color blanco. EM (m/z): 410 [M+1]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 5

(S)-5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

**[0174]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 4 se repitió con el compuesto **4b** en lugar del compuesto **3a** para dar un producto sólido. EM (m/z): 410 [M+1]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 6

(R)-5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

**[0175]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 4 se repitió con el compuesto **4d** en lugar del compuesto **3a** para dar un producto sólido. EM (m/z): 410 [M+1]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 7

5-(1-(3-metoxi-4-etoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

**[0176]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 4 se repitió con el compuesto **3b** en lugar del compuesto **3a** para dar un producto sólido. EM (m/z): 410 [M+1]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 8

5-(1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

**[0177]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 4 se repitió con el compuesto **3c** en lugar del compuesto **3a** para dar un producto sólido. EM (m/z): 396 [M+1]<sup>+</sup>.

65

Ejemplo 9

5-(1-(3-fenilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

- 5 **[0178]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 4 se repitió con el compuesto **3d** en lugar del compuesto **3a** para dar un producto sólido. EM (m/z): 472 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 10

10 5-(1-(3-fenilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-nitro-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

**[0179]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 1 se repitió con el compuesto **3d** en lugar del compuesto **3a** para dar un producto sólido. EM (m/z): 515 [M-1]<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 11

5-(1-(3-fenilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-amino-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

- [0180]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 2 se repitió con el compuesto del título del Ejemplo 10 en lugar del compuesto del título del Ejemplo 1 para dar un producto sólido. EM (m/z): 487 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 12

25 N-(5-(1-(3-fenilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida

**[0181]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 3 se repitió con el compuesto del título del Ejemplo 11 en lugar del compuesto del título del Ejemplo 2 para dar un producto sólido. EM (m/z): 527 [M-1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 13

30 5-(1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-nitro-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

**[0182]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 1 se repitió con el compuesto **3c** en lugar del compuesto **3a** para dar un producto sólido. EM (m/z): 439 [M-1]<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 14

5-(1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-amino-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

- 40 **[0183]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 2 se repitió con el compuesto del título del Ejemplo 13 en lugar del compuesto del título del Ejemplo 1 para dar un producto sólido. EM (m/z): 411 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 15

45 5-(1-(3-metoxi-4-etoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-nitro-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

**[0184]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 1 se repitió con el compuesto **3b** en lugar del compuesto **3a** para dar un producto sólido. EM (m/z): 453 [M-1]<sup>+</sup>.

50 Ejemplo 16

5-(1-(3-metoxi-4-etoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-amino-5H-tiofeno [3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

- [0185]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 2 se repitió con el compuesto del título del Ejemplo 15 en lugar del compuesto del título del Ejemplo 1 para dar un producto sólido. EM (m/z): 425 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 17

60 5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-metilamino-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

- [0186]** En 10 ml de acetona se disolvieron 0,085 g del compuesto del título del Ejemplo 2. A la mezcla se le añadieron 0,5 ml de yodometano. La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se hizo reaccionar durante 6 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron 100 ml de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó secuencialmente con 30 ml de agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó. Se produjeron 0,033 g de un sólido

después de separación con cromatografía en columna sobre gel de sílice. EM (m/z): 439 [M+1]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 18

5 2-Cloro-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dicetona-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida

**[0187]** El procedimiento de preparación del Método II del Ejemplo 3 se repitió con el compuesto cloruro de cloroacetilo en lugar del compuesto cloruro de acetilo para dar un producto sólido. EM (m/z): 499 [M-1]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 19

N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dicetona-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-il)metanosulfonamida

15

**[0188]** El procedimiento de preparación del Método II del Ejemplo 3 se repitió con el compuesto cloruro de metanosulfonilo en lugar del compuesto cloruro de acetilo para dar un producto sólido. EM (m/z): 501 [M-1]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 20

20

(S)-1-nitro-5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

**[0189]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 1 se repitió con el compuesto **4b** y el compuesto 9.

## Ejemplo 21

(S)-1-Amino-5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

**[0190]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 2 se repitió con el compuesto del título del Ejemplo 20, EM (m/z): 425 [M+1]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 22

(R)-1-nitro-5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

35 **[0191]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 1 se repitió con el compuesto **4d** y el compuesto 9.

## Ejemplo 23

(R)-1-amino-5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofeno[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona

40

**[0192]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 2 se repitió con el compuesto del título del Ejemplo 22. EM (m/z): 425 [M+1]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 24

45

(S)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida

**[0193]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 3 se repitió con el compuesto del título obtenido del Ejemplo 21. EM (m/z): 465 [M-1]<sup>+</sup>; HPLC quiral (etanol anhidro/n-hexano/dietilamina = 40/60/0,1, columna Chiralcel® OJ-H, 250 x 4,6 mm, 1,0 ml/min, @230 nm): 9,8 min (isómero R, 1,2%), 13,8 min (isómero S, 98,8%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,27 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,81 (d, 1H, J = 6 Hz), 5,81 (dd, 1H, J = 3 Hz, J = 7 Hz), 4,54 (dd, 1H, J = 8 Hz, J = 11 Hz), 4,08 (c, 2H, J = 3 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,73 (dd, 1H, J = 8 Hz, J = 11 Hz), 2,86 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,45 (t, 3H, J = 5 Hz).

## Ejemplo 25

(R)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida

60 **[0194]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 3 se repitió con el compuesto del título dado en el Ejemplo 23. 465 [M-1]<sup>+</sup>; HPLC quiral (etanol anhidro/n-hexano/dietilamina = 40/60/0,1, columna Chiralcel® OJ-H, 250 x 4,6 mm, 1,0 ml/min, @230 nm): 9,8 min (isómero R, 99,5%), 13,8 min (isómero S, 0,5%).

## Ejemplo 26

65 N-(5-(1-(3-metoxi-4-etoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida

**[0195]** El procedimiento para la preparación del compuesto del título del Ejemplo 3 se repitió con el compuesto del título del Ejemplo 16. EM (m/z): 465 [M-1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 27

5

N-(5-(1-(3-fenilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-il)propionamida

**[0196]** El procedimiento de preparación del Ejemplo 3 se repitió con el compuesto del título del Ejemplo 11 y cloruro de propionilo para dar un producto sólido. EM (m/z): 541 [M-1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 28

15 2-(dimetilamino)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dicetona-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida

**[0197]** En 10 ml de tetrahidrofurano se disolvieron 50 mg del compuesto del título del Ejemplo 18, se añadieron 0,3 ml de solución 2 N de dimetilamina en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, se añadieron 100 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó secuencialmente con 40 ml de agua y solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó. Se produjeron 40 mg de un sólido después de separación con cromatografía en columna sobre gel de sílice. EM (m/z): 510 [M+1]<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 29

2-(dietilamino)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dicetona-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida

**[0198]** El procedimiento de preparación en el Ejemplo 28 se repitió con dietilamina en lugar de dimetilamina para dar el compuesto del título del Ejemplo 29. EM (m/z): 538 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 30

35 2-(piperidil)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dicetona-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida

**[0199]** El procedimiento de preparación en el Ejemplo 28 se repitió con piperidina en lugar de dimetilamina para dar el compuesto del título del Ejemplo 30. EM (m/z): 550 [M+1]<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 31

2-(morfolinil)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dicetona-5,6-dihidro-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida

**[0200]** El procedimiento de preparación en el Ejemplo 28 se repitió con morfolina en lugar de dimetilamina para dar el compuesto del título del Ejemplo 31. EM (m/z): 552 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 32

50 Investigación Farmacológica

1. Efectos de las células mononucleares (PBMC) estimuladas por LPS sobre el TNF $\alpha$

**[0201]** La investigación con respecto a la liberación de la citoquina TNF $\alpha$  por las PBMC en la sangre periférica de los seres humanos después de la estimulación por lipopolisacáridos (LPS) se puede llevar a cabo *in vitro*. El procedimiento de investigación para inhibir la liberación de la citoquina TNF $\alpha$  por las PBMC por estimulación con LPS con los principios activos farmacéuticos en la presente solicitud se describe de la siguiente manera.

**[0202]** Se obtienen las PBMC a partir de sangre tratada con heparina de al menos tres donantes voluntarios. La sangre tratada con heparina de al menos tres donantes voluntarios se sometió a separación por gradiente por procedimientos conocidos para obtener las PBMC. Se recolectaron las PBMC y se lavaron tres veces con medio 1640 (10% de suero fetal bovino, L-glutamina 2 mM, mercaptoetanol 100 nM, 50  $\mu$ g/ml de estreptomina y 50 U/ml de penicilina). Se añadieron las PBMC en una placa de 24 pocillos y se prepararon con una concentración de  $1 \times 10^6$  células/ml con medio 1640. Se disolvió un compuesto a ensayarse en dimetilsulfóxido y se preparó una solución del compuesto a ensayarse con la concentración necesaria. Se añadió la solución a los cultivos celulares. Después de

incubarlos en una incubadora con CO<sub>2</sub> (5% CO<sub>2</sub>, 90% de humedad) durante 1 hora, se añadieron los LPS (Sigma) a 0,1 µg/ml (excepto para el control).

**[0203]** Después de que se incubara el medio durante 20 horas más, se midió el contenido de TNF $\alpha$  en el sobrenadante del medio con las PBMC por procedimientos de referencia con un kit ELISA comercial (U.S. Genzyme Co.). Se calculó la relación de inhibición del TNF $\alpha$  entre el valor medido del pocillo de control sin tratar por los ingredientes activos y el valor medido del pocillo de ensayo en el que se usó el compuesto de ensayo. Se calculó la concentración que generaba el 50% de inhibición de liberación de TNF $\alpha$  (valor CI<sub>50</sub>) con un análisis de regresión no lineal. Cada concentración se midió dos veces simultáneamente y se calculó un valor medio. Algunos de los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Actividad sobre la inhibición de la liberación de TNF $\alpha$  por Células Mononucleares Estimuladas por LPS

Compuestos	CI <sub>50</sub> (µm)	Compuestos	CI <sub>50</sub> (µm)	Compuestos	CI <sub>50</sub> (µm)
Ejemplo 24	0,065	Ejemplo 6	2,5	Ejemplo 11	>10
Ejemplo 25	1,19	Ejemplo 2	0,524	Ejemplo 12	>10
Ejemplo 3	0,296	Ejemplo 21	0,142	Ejemplo 26	>10
Ejemplo 4	0,886	Ejemplo 23	1,9	Ejemplo 18	0,216
Ejemplo 5	0,376	Ejemplo 9	7,5	Ejemplo 19	0,288

2. Actividad inhibidora y actividad inhibidora selectiva de los compuestos sobre las enzimas PDE

15

**[0204]**

(1) La actividad inhibidora de los compuestos sobre la enzima PDE4 se ensayó por las acciones inhibidoras sobre la actividad de la enzima PDE4 en la hidrólisis del AMPc. Los procedimientos se describen a continuación.

20

Se adquirieron PDE4A1A humanizada, PDE4B1 y PDE4D2 en BPS bioscience (N<sup>os</sup> de artículo 60040, 60041 y 60043, respectivamente). Las reacciones enzimáticas se llevaron a cabo en Tris-HCl 10 mM (pH 7,4) y MgCl<sub>2</sub> 1 mM. La concentración de AMPc era de 5 µM. La reacción se mantuvo a 37 °C durante 15 min a 30 min hasta que el consumo del sustrato se controló en el 20%. La reacción se paró con volúmenes iguales de acetonitrilo. La cantidad de producción del sustrato AMP se midió por HPLC-MS. La actividad inhibidora de los compuestos sobre la enzima PDE4 se obtuvo comparando las cantidades de producción del AMP en los grupos experimentales que tenían los compuestos con aquellos grupos de control que no tenían compuestos. Los datos se muestran en la Tabla 2.

25

(2) Actividad inhibidora de PDE2 (selectividad de enzima PDE):

Se adquirió PDE 2A humanizada en BPS bioscience (N<sup>o</sup> de artículo 60020). La reacción enzimática se llevó a cabo en Tris-HCl 10 mM (pH 7,4) y MgCl<sub>2</sub> 1 mM. La concentración de AMPc era de 5 µg. La reacción se mantuvo a 37 °C durante 30 min hasta que se controló el consumo de sustrato en el 20%. La reacción se paró con volúmenes iguales de acetonitrilo. Se midió la cantidad de producción de sustrato del AMP en los grupos experimentales que tenían los compuestos y se compararon con aquellos grupos de control que no tenían los compuestos. Los datos se muestran en la Tabla 2.

30

35

Tabla 2: Actividad inhibidora de la enzima PDE4 y actividad inhibidora de las enzimas PDE

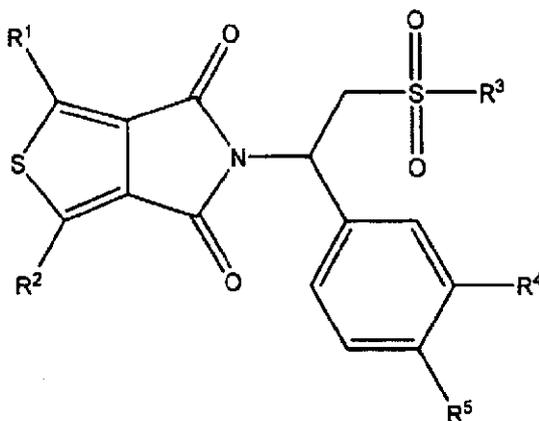
Compuestos	PDE4B1 CI <sub>50</sub> (µm)	PDE4D2 CI <sub>50</sub> (µm)	PDE4A1A CI <sub>50</sub> (µm)	PDE2A CI <sub>50</sub> (µm)
Ejemplo 24	0,178	0,114	0,104	>50
Ejemplo 3	0,256	0,224	0,208	36
Ejemplo 4	1,2	0,329	0,366	
Ejemplo 5	0,368			
Ejemplo 6	2,3	0,315		
Ejemplo 2	0,212	1,9		
Ejemplo 20	0,026			
Ejemplo 23	0,718	0,055		
Ejemplo 9	5,3	0,831		
Ejemplo 11	1,0			
Ejemplo 12	1,2			
Ejemplo 18	0,618			
Ejemplo 19	0,167			

**[0205]** Por lo anterior se apreciará que, aunque las realizaciones específicas de la presente solicitud se han descrito en el presente documento con fines ilustrativos, se pueden hacer modificaciones sin desviarse del espíritu y el ámbito de la presente solicitud como se define por las reivindicaciones adjuntas. En consecuencia, la presente solicitud no se limita excepto por las reivindicaciones adjuntas.

5

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero, un enantiómero o un tautómero, o una mezcla de estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un polimorfo del mismo:



Fórmula (I)

5 donde,

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, ciano, nitro y  $NR^6R^7$  opcionalmente sustituido;  
 10  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquil(alquilen)oxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilen)oxi opcionalmente sustituido y  $NR^6R^7$  opcionalmente sustituido;  
 $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, ciano, cicloalquilo  
 15 opcionalmente sustituido, (alquilen)cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil(alquilen)oxi opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido y aril(alquilen)oxi opcionalmente sustituido;  
 $R^6$  y  $R^7$  se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  
 20 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,  $C(O)R^8$  opcionalmente sustituido y  $SO_2R^8$  opcionalmente sustituido, o  $R^6$  y  $R^7$  representan juntos 1,4-butilideno opcionalmente sustituido, 1,5-pentilideno opcionalmente sustituido, 1,6-hexilideno opcionalmente sustituido o  $CH_2CH_2XCH_2CH_2$  opcionalmente sustituido, donde X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y  $NR^8$ ;  
 $R^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido.

25 2. Un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1, donde  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, nitro,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$ ,  $CH_3C(O)NH$ ,  $CH_3CH_2C(O)NH$ ,  $CH_3SO_2NH$  y  $ClCH_2C(O)NH$ .

30 3. Un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1 ó 2, donde  $R^3$  se selecciona entre alquilo  $C_1-C_8$ , y se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo y propilo.

4. Un compuesto de fórmula (I) de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi  $C_1-C_8$ , alcoxi  $C_1-C_8$  sustituido con halógeno y ariloxi  $C_5-C_{12}$ ,  
 35 y se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, propoxi y benciloxi.

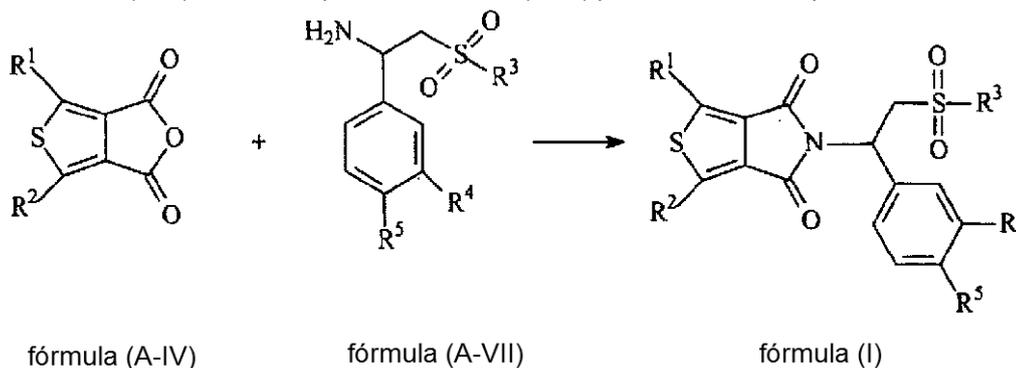
5. Un compuesto de fórmula (I) de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el cual  $R^8$  se selecciona entre el grupo que  
 40 consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , alquilo  $C_1-C_8$  sustituido con halógeno, alquilo  $C_1-C_8$  sustituido con (amino sustituido con alquilo  $C_1-C_8$ ) y alquilo  $C_1-C_8$  sustituido con heterocicloalquilo  $C_3-C_{12}$ , y preferentemente se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, piperidilmetilo y morfolinilmetilo.

6. Un compuesto de fórmula (I) de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que se selecciona entre el grupo que consiste  
 45 en:

N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida,  
 1-amino-5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,

- (S)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida,  
 (R)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida,  
 5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-nitro-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 N-(5-(1-(3-metoxi-4-etoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida,  
 5 N-(5-(1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida,  
 5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 (S)-5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 (R)-5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 (S)-5-(1-(3-metoxi-4-etoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 10 (S)-5-(1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 5-(1-(3-fenilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 5-(1-(3-fenilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-nitro-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 5-(1-(3-fenilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-amino-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 N-(5-(1-(3-fenilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-  
 15 il)acetamida,  
 5-(1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-nitro-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 5-(1-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-amino-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 5-(1-(3-metoxi-4-etoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-nitro-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 5-(1-(3-metoxi-4-etoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-amino-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 20 5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1-metilamino-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 2-cloro-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dicetona-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-  
 il)acetamida,  
 N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dicetona-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-  
 25 il)metanosulfonamida,  
 (S)-1-amino-5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 (R)-1-amino-5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-5H-tiofen[3,4-c]pirrol-4,6-dicetona,  
 N-(5-(1-(3-etoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-  
 30 il)acetamida,  
 N-(5-(1-(3-etoxi-4-trifluorometoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-  
 il)acetamida,  
 (S)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-  
 35 il)acetamida,  
 (R)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-difluorometoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-  
 il)acetamida,  
 (S)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-trifluorometoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-  
 40 il)acetamida,  
 (R)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-trifluorometoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-  
 il)acetamida,  
 N-(5-(1-(3-fenilmetoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-  
 45 il)propionamida,  
 2-(dimetilamino)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dicetona-5,6-dihidro-4H-  
 tiofen[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida,  
 2-(dietilamino)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dicetona-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-  
 50 il)acetamida,  
 2-(piperidil)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dicetona-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-il)acetamida y  
 2-(morfolinil)-N-(5-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-4,6-dicetona-5,6-dihidro-4H-tiofen[3,4-c]pirrol-1-  
 il)acetamida.

50 7. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (A-IV) con un compuesto de fórmula (A-VII) para obtener el compuesto de fórmula (I):

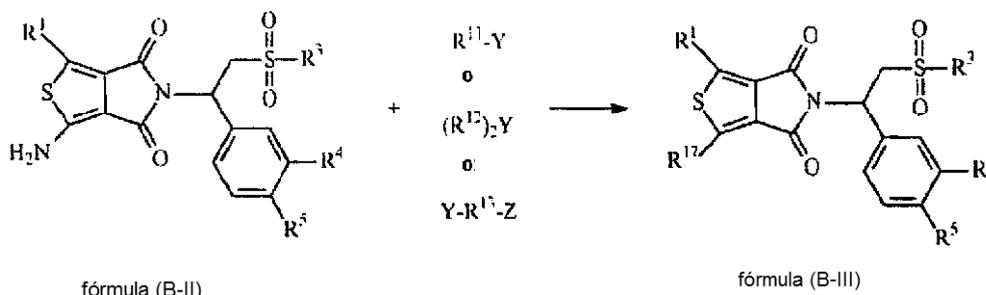


donde,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, ciano, nitro y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido;  
 5 R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquil(alquilen)oxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilen)oxi opcionalmente sustituido y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido;  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo  
 10 opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (alquilen)cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquil(alquilen)oxi opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido y aril(alquilen)oxi opcionalmente sustituido;  
 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  
 15 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, C(O)R<sup>8</sup> opcionalmente sustituido y SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> opcionalmente sustituido, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan juntos 1,4-butilideno opcionalmente sustituido, 1,5-pentilideno opcionalmente sustituido, 1,6-hexilideno opcionalmente sustituido o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>XCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, donde X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR<sup>8</sup>;  
 R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido.

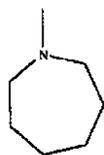
20 8. Procedimiento de la reivindicación 7, donde se añade una amina terciaria como catalizador en la reacción de un compuesto de fórmula (A-IV) con un compuesto de fórmula (A-VII) para obtener el compuesto de fórmula (I), donde la amina terciaria se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en piridina, 4-dimetilaminopiridina, 4-pirrolidinilpiridina y una mezcla de los mismos.

25 9. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (B-III), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (B-II) con un compuesto de fórmula R<sup>11</sup>-Y, (R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>Y o Y-R<sup>13</sup>-Z para obtener el compuesto de fórmula (B-III),

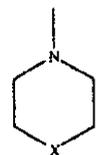


donde,

30 R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxilo, ciano, nitro y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido,  
 R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente  
 35 sustituido, alquil(alquilen)oxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilen)oxi opcionalmente sustituido y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> opcionalmente sustituido;  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo  
 40 opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, (alquilen)cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo(alquilen)oxi opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido y aril(alquilen)oxi opcionalmente sustituido;  
 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  
 45 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, C(O)R<sup>8</sup> opcionalmente sustituido y SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> opcionalmente sustituido, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan juntos 1,4-butilideno opcionalmente sustituido, 1,5-pentilideno opcionalmente sustituido, 1,6-hexilideno opcionalmente sustituido o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>XCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> opcionalmente sustituido, donde X se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NR<sup>8</sup>;  
 R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;  
 R<sup>11</sup> en R<sup>11</sup>-Y se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>, C(O)R<sup>8</sup> y S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, Y se  
 50 selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, OMs y OTs;  
 R<sup>12</sup> en (R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>Y se selecciona entre C(O)R<sup>8</sup>, e Y es O;  
 R<sup>13</sup> en Y-R<sup>13</sup>-Z se selecciona entre el grupo que consiste en 1,4-butilideno, 1,5-pentilideno, 1,6-hexilideno y  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>XCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halógeno,  
 OMs y OTs, X representa O, S o NR<sup>8</sup>;  
 R<sup>17</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), NH(arilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), NHC(O)R<sup>8</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>,  
 piperidino, pirrolidinilo,



y



donde X representa O, S o NR<sup>9</sup>.

5

10. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, un estereoisómero, un enantiómero o un tautómero, o una mezcla de estereoisómeros del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un polimorfo del mismo o un solvato del mismo.

10

11. Una composición farmacéutica de la reivindicación 10 que comprende además al menos otro principio activo, opcionalmente

donde el principio activo se selecciona del grupo que consiste en mostaza nitrogenada, aziridina, metil melamina, alquil sulfonato, nitrosourea, triazeno, folacina, análogo de la pirimidina, análogo de la purina, alcaloide de la vinca, epipodofilotoxina, antibiótico, inhibidor de la topoisomerasa, vacuna anticáncer, acivicina, aclarrubicina, clorhidrato de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramycin, asparaginasum, azitromicina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, mesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, busulfan, actinomicina C, calusterona, caracemida, carbetimer, carboplatino, carmustina, clorhidrato de carrubicina, clorambucilo, cirolemicina, cladribina, mesilato de crisanol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbacina, actinimicina D, clorhidrato de daunorrubicina, decitabina, docetaxel, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, droloxifeno, clorhidrato de epirubicina, clorhidrato de esorubicina, estramustina, etanidazol, etopósido, floxuridina, fluorouracilo, fluorocitabina, gemcitabina, clorhidrato de idarrubicina, ifosfamida, interleucina II, interferón  $\alpha$ -2a, interferón  $\alpha$ -2b, clorhidrato de irinotecan, letrozol, mercaptopurina, metotrexato, metopina, mitomicina, mitoxantrona, paclitaxel, procarbazona, tiotepa, vinblastina, vincristina, inhibidor de la angiogénesis, camptotecina, hexadecadrol, aspirina, acetaminofeno, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, meloxicam, corticoesteroide y corticosteroide adrenal.

12. Composición farmacéutica de la reivindicación 10 u 11 formulada como comprimido, solución, gránulo, parche, ungüento, cápsula, aerosol o supositorio para administrarse por vía parenteral, transdérmica, a través de la mucosa, nasal, bucal, sublingual u oral.

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, un estereoisómero, un enantiómero o un tautómero, o una mezcla de estereoisómeros del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un polimorfo del mismo o un solvato del mismo para su uso en la reducción de la actividad de la enzima PDE4 y/o para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por la enzima PDE4.

14. El compuesto para el uso de la reivindicación 13, en el cual las enfermedades o afecciones se seleccionan del grupo que consiste en enfermedades o afecciones inflamatorias, enfermedades o afecciones infecciosas, enfermedades o afecciones inmunitarias y enfermedades o afecciones cancerosas, opcionalmente donde las enfermedades o afecciones se seleccionan del grupo que consiste en carcinoma de cabeza, carcinoma tiroideo, cáncer de cuello, cáncer de ojo, cáncer de piel, cáncer oral, cáncer de la garganta, cáncer de esófago, cáncer de mama, cáncer de huesos, leucemia, mieloma, cáncer de pulmón, cáncer de colon, carcinoma del sigmoide, cáncer rectal, cáncer gástrico, cáncer prostático, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer cerebral, cáncer intestinal, cáncer de corazón, carcinoma adrenal, cáncer del tejido subcutáneo, cáncer de los ganglios linfáticos, melanoma maligno, glioma maligno, VIH, hepatitis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad de absorción ósea, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía crónica, dermatitis, enfermedad inflamatoria de la piel, dermatitis atópica, fibrosis quística, choque séptico, piemia, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome de enfermedad séptica, lesión por reperfusión tras isquemia, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto de enfermedad de injerto contra hospedador, enfermedad autoinmunitaria, espondilitis reumatoide, síntoma de artritis (tal como artritis reumatoide u osteoartritis), osteoporosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enteritis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, eritema leproso nodoso de la lepra (ENL), lesión por radiación, asma, lesión de pulmón de enriquecimiento de oxígeno, infecciones por microorganismos y síndrome de infección por microorganismos.

15. El compuesto para el uso de la reivindicación 13 ó 14, donde al sujeto que tiene necesidad del mismo se le administra una dosis unitaria de 0,1 mg – 1000 mg de un compuesto de la fórmula (I).

16. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 13-15, en combinación con al menos otro principio activo,
- 5 seleccionándose el principio activo opcionalmente del grupo que consiste en mostaza nitrogenada, aziridina, metilmelamina, alquil sulfonato, nitrosourea, triazeno, folacina, análogo de la pirimidina, análogo de la purina, alcaloide de la vinca, epipodofilotoxina, antibiótico, inhibidor de la topoisomerasa, vacuna anticáncer, acivicina, aclarrubicina, clorhidrato de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida,
- 10 amsacrina, anastrozol, antramizina, asparaginasum, azitromicina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, mesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, busulfan, actinomicina C, calusterona, caracemida, carbetimer, carboplatino, carmustina, clorhidrato de carrubicina, clorambucilo, cirolemicina, cladribina, mesilato de crinamol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbacina, actinimicina D, clorhidrato de daunorrubicina, decitabina, docetaxel, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, droloxifeno,
- 15 clorhidrato de epirubicina, clorhidrato de esorubicina, estramustina, etanidazol, etopósido, floxuridina, fluorouracilo, fluorocitabina, gemcitabina, clorhidrato de idarrubicina, ifosfamida, interleucina II, interferón  $\alpha$ -2a, interferón  $\alpha$ -2b, clorhidrato de irinotecan, letrozol, mercaptopurina, metotrexato, metopina, mitomicina, mitoxantrona, paclitaxel, procarbazona, tiotepa, vinblastina, vincristina, inhibidor de la angiogénesis, camptotecina, hexadecanol, aspirina, acetaminofeno, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, meloxicam, corticoesteroide y corticoesteroide adrenal,
- 20 donde el compuesto de fórmula (I) y el al menos otro principio activo se proporcionan en una forma adecuada para administración simultánea, concurrente, separada o secuencial.

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden  
5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- 10 • WO 0134606 A [0007]