

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 797**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/4365** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

**A61P 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2007 E 07816579 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2083011**

54 Título: **Derivados de pirrolina contra la liberación en las células del factor de necrosis tumoral, sus métodos de preparación y sus usos**

30 Prioridad:

**15.11.2006 CN 200610129421**

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

**25.09.2014**

73 Titular/es:

**TIANJIN HEMAY BIO-TECH CO., LTD. (100.0%)  
Xiao Yuan Xin Cun 31-101 Teda  
Tianjin 300457, CN**

72 Inventor/es:

**ZHANG, HESHENG**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 498 797 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 pirrolina contra la liberación en las células del factor de necrosis tumoral, sus métodos de preparación y sus usos

5 La invención se refiere a derivados de pirrolina-diona que inhiben la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF) en las células, un método para su preparación, y un método para usarlos como agentes farmacéuticos.

10 El factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) es una citocina, principalmente producida por macrófagos mononucleares. Causa inflamación, fiebre, disfunción cardiovascular, hemorragia, coagulación sanguínea y una serie de reacciones agudas similares a la infección aguda y choque cuando se administra a seres humanos y animales. Asimismo, los niveles excesivos o descontrolados de TNF $\alpha$  en animales o seres humanos a menudo indican una de las siguientes enfermedades:

1) Endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico (Tracey et al., Nature 330, 662-4 1987; Hinshaw et al., Circ Shock 30, 279-92 (1990));

2) Caquexia (Dezube et al., Laucet, 335(8690), 662(1990)); o

3) Síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) (Millar et al., Laucet 2(8665), 712-714(1989)).

15 El TNF $\alpha$  también cumple una función importante en enfermedades de resorción ósea, incluida artritis (Betolinni et al., Nature 319, 516-8 (1986)). Asimismo, los experimentos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el TNF $\alpha$  puede estimular la resorción ósea, estimulando la formación y activación de osteoclastos, y que puede resistir la formación de tejido óseo.

20 En la actualidad, la enfermedad más comúnmente vinculada a TNF $\alpha$  liberado por tumores y tejido hospedante es la hipercalcemia, que está muy asociada a tumores malignos (Calci. Tissue Int. (US) 46(Supl.), S3-10(1990)). También se ha observado que la respuesta inmunitaria está muy asociada a un aumento de la concentración sérica de TNF $\alpha$  en pacientes después del trasplante de médula ósea (Holler et al., Blood, 75(4), 1011-1016(1990)).

25 La malaria de tipo troncoencefálica por síndrome neurogénico hiperagudo fatal, el tipo de malaria más peligroso, también está vinculado a altos niveles sanguíneos de TNF $\alpha$ . Cuando ocurre esta clase de malaria, los niveles de TNF $\alpha$  en el suero se relacionan directamente con la enfermedad, que por lo general ocurre durante un ataque agudo de malaria en los pacientes (Grau et al., N. Engl. J. Med. 320(24), 1586-91 (1989)).

30 El TNF $\alpha$  también cumple una función importante en la neumonía crónica. El almacenamiento de partículas que contienen silicio puede causar silicosis. La silicosis es un tipo de insuficiencia respiratoria progresiva, que resulta de la fibrosis de los tejidos pulmonares. En un modelo patológico animal, un anticuerpo de TNF $\alpha$  puede bloquear completamente el progreso de la fibrosis pulmonar en ratones causada por polvo de sílice (Pignet et al., Nature, 344:245-7 (1990)). También se descubrió que los niveles de TNF $\alpha$  son anormalmente altos en suero de animales con fibrosis pulmonar causada por polvo de sílice o amianto en experimentos animales (Bissonnette et al., Inflammation 13(3), 329-339(1989)).

35 Las investigaciones patológicas revelan que los niveles de TNF $\alpha$  en tejidos pulmonares de pacientes con sarcoidosis pulmonar son muchos mayores que los de gente sana (Baughman et al., J. Lab. Clin. Med. 115(1), 36-42(1990)). Esto indica que el inhibidor de TNF $\alpha$  puede tener una gran importancia en el tratamiento de enfermedades pulmonares crónicas y lesión pulmonar.

40 Un motivo de inflamación que ocurre en el paciente con lesión por reperfusión puede consistir en niveles anormales de TNF $\alpha$ , y el TNF $\alpha$  se considera la principal causa de que induce a lesión del tejido causada por isquemia (Uadder et al., PNAS 87, 2643-6(1990)).

45 Además, se ha demostrado que el TNF $\alpha$  puede comenzar la replicación retroviral que comprende aquella del VIH-1 (Duh et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 86, 5974-8(1989)). Las células T necesitan activarse antes de que el VIH las invada. Una vez activadas, las células T son infectadas por el virus (VIH), esas células T deben permanecer en un estado activado para que los genes del virus VIH sean capaces de expresarse y/o replicarse exitosamente. Las citocinas, especialmente TNF $\alpha$ , cumplen una función importante en el proceso de expresión de proteínas del VIH o replicación viral regulada por células T. Por lo tanto, la inhibición de la producción de TNF $\alpha$  puede a su vez inhibir la replicación del VIH en células T (Poll et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 87,782-5(1990); Monto et al., Blood 79, 2670 (1990); Poll et al., AIDS Res. Human Retrovirus, 191-197(1992)).

50 cAMP puede regular muchas funciones de las células, tales como la respuesta a inflamación, que comprende asma e inflamación (Lome y Cheng, Drugs of the future [sic], 17(9), 799-807, 1992). Cuando ocurre inflamación, el aumento en la concentración de cAMP en glóbulos blancos inhibe la activación de glóbulos blancos, y luego libera los factores reguladores de inflamación, incluido el TNF $\alpha$  como para exacerbar la inflamación en los pacientes. En consecuencia, la inhibición de la liberación de TNF $\alpha$  puede reducir las enfermedades inflamatorias, incluido el asma.

Yu Yanyan et al han descubierto que el TNF $\alpha$  cumple una función importante en el proceso de necrosis hepática en pacientes con hepatitis vírica. (Yu Yanyan etc., Chinese Journal of Internal Medicine 1996, 35:28-31). Esto indica que los inhibidores de TNF $\alpha$  pueden cumplir una gran función en el tratamiento de enfermedad hepática crónica y lesión hepática.

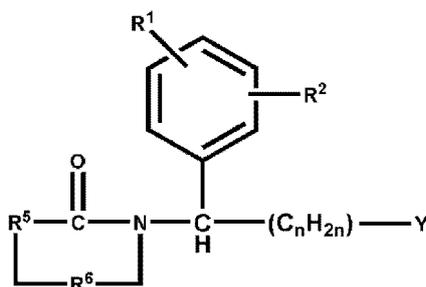
- 5 Li Yingxu et al han descubierto que aumentan los niveles de síntesis y segregación de los factores de necrosis tumoral en monocitos de sangre periférica de pacientes con enfermedad hepática crónica, lo que induce la segregación de otras citocinas (por ejemplo, IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8). Todas estas citocinas, incluidos los factores de necrosis tumoral, están implicadas en el proceso de lesión de los hepatocitos (Journal of Qiqihar Medical Colleg, 22(10):1119-1120, 2001). Los resultados de sus estudios coinciden con las conclusiones de Yoshioka, et al. (Hepatology, 1989, 10:769-777) y Wang Xin, et al. (Chinese Journal of Infectious Diseases, 1997, 15(2): 85-88). También se ha demostrado que la talidomida, un inhibidor de TNF $\alpha$ , es capaz de inhibir la segregación de TNF $\alpha$  de monocitos en la sangre periférica de pacientes con hepatitis, lo que establece un fundamento para la aplicación de inhibidores de TNF $\alpha$  en el tratamiento de hepatitis, cirrosis y cáncer de hígado.

- 15 Al promover la biosíntesis y la liberación de citocinas inflamatorias (Abboud H.E. Kidney Int. 1993, 43: 252-267), aumentar la expresión de moléculas de adhesión celular (Egido J. et al, Kidney Int. 1993, 43(supl 39): 59-64) y estimular la biosíntesis y liberación de prostaglandina G2 (PGG2) y el factor activador de plaquetas (PAF) (Cammusi G. et al, Kidney Int., 43(supl 39): 32-36), el TNF $\alpha$  puede inducir una serie de respuestas inflamatorias, incluida la agregación y adhesión de células inflamatorias, aumentar la dilatación y la permeabilidad de los capilares sanguíneos, inducir la fiebre, aumentar la cantidad de granulocitos neutrofilicos en la circulación sanguínea y cambiar la hemodinamia. Todo esto puede provocar lesión de las células renales. Muchos estudios han indicado que el oTNF $\alpha$  cumple una función importante en la ruptura y el deterioro de nefritis.

- 20 El TNF $\alpha$  está implicado en la regulación de las funciones inmunitarias mediante la activación de macrófagos, estimulación inmunológica de proliferación de linfocitos T, regulando la diferenciación de linfocitos B y potenciando la citotoxicidad de los linfocitos citolíticos naturales (NK). Por consiguiente, reducir los niveles de TNF $\alpha$  y/o aumentar los niveles de cAMP constituye una forma eficaz de tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias, infecciosas, inmunitarias o de tumores malignos, incluidas, aunque sin limitarse a ello, choque septicémico, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome septicémico, lesión por reperfusión post-isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo inmunitario de trasplante, cáncer, enfermedad autoinmunitaria, infección oportunista en sida, artritis reumatoidea (RA), hepatitis, nefritis, espondilitis reumatoidea, etc.

- 25 En los últimos años, los anticuerpos de TNF $\alpha$  han hecho importantes avances en el tratamiento clínico de la artritis, y se convirtieron en el fármaco principal e indispensable para el tratamiento de la artritis. No obstante, los fármacos de anticuerpos tienen desventajas tales como el alto coste, la dificultad de producción y la inmunotoxicidad. Por consiguiente, la investigación y el desarrollo de inhibidores de TNF $\alpha$  de moléculas pequeñas con baja toxicidad y alta eficiencia son de gran beneficio social y poseen alto valor económico.

30 El documento WO 97/23457 A1 describe una clase de compuestos que inhiben la formación de TNF $\alpha$ . Estos compuestos se representan con la fórmula I:



I,

- 35 en la que: uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es R<sup>3</sup>-X- y el otro es hidrógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, carbo-alcoxi (inferior), acetilo, carbamoilo, acetoxi, carboxi, hidroxilo, amino, alquilo inferior, alquilamino, alcoxi inferior, halo, HF<sub>2</sub>CO, F<sub>3</sub>CO o R<sup>3</sup>-X-; R<sup>3</sup> es monocicloalquilo, bicicloalquilo o benzocicloalquilo de hasta 18 átomos de carbono, tetrahidropirano o tetrahydrofurano; X es un enlace carbono-carbono, -CH<sub>2</sub>-, -O- o -N=; R<sup>5</sup> es: (i) o-fenileno, (ii) el residuo próximamente divalente de piridina, pirrolidina, imidazol, naftaleno o tiofeno; (iii) un cicloalquilo o cicloalquenilo próximamente divalente de 4-10 átomos de carbono; (iv) vinileno di-sustituido con alquilo inferior; o (v) etileno; R<sup>6</sup> es -CO-, -CH<sub>2</sub>-, o-CH<sub>2</sub>CO-; Y es -COZ-, -CN-, -OR<sup>8</sup>, alquilo inferior o arilo;

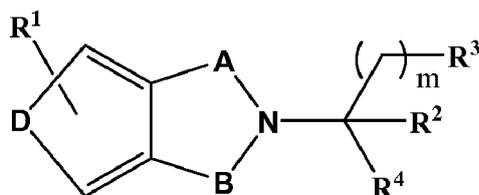
45 z es -NH<sub>2</sub>, -OH-, -NHR<sup>9</sup>, -R<sup>9</sup> o -OR<sup>9</sup>; R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo inferior; R<sup>9</sup> es bencilo o alquilo inferior; y n tiene un valor de 0, 1, 2 o 3.

En vista de los problemas anteriormente descritos, es un objetivo de la invención dar a conocer un compuesto, o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable, que inhibe la liberación de TNF $\alpha$  en las células.

Es otro objetivo de la invención dar a conocer una preparación farmacéutica que comprende un compuesto, o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable, que inhibe la liberación de TNF $\alpha$  en las células.

- 5 Es incluso otro objetivo de la invención dar a conocer un método para preparar un compuesto que inhibe la liberación de TNF $\alpha$  en las células.

Para lograr los objetivos mencionados, de acuerdo con una realización de la invención, se da a conocer un compuesto de Fórmula (I),



(I)

10 en donde

uno de A y B representa CO, y el otro de A y B representa CO o CH<sub>2</sub>;

D representa S;

R<sup>1</sup> representa H, o uno o dos casos iguales o diferentes de F, Br, alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, OH, O-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, NO<sub>2</sub>, NHC(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>) o N(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

15 R<sup>2</sup> en cada caso representa F, CF<sub>3</sub>, H o alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> en cada caso representa F, Cl, OH, CH(OH)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, O-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, NHC(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, C(O)O-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NH(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>), C(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, S(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, SO<sub>2</sub>-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, SO<sub>2</sub>NH-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, NHSO<sub>2</sub>-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, O<sub>2</sub>C-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, NHC(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, CN, CH=NOH, CH=N(O-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>), C(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)=NOH, C(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)=N(O-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>), CH=NCN, CH=NC(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, CH=C(CN)<sub>2</sub>, CH=CHNO<sub>2</sub>, C(=NH)NH(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>), C(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)=NCN, C(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)=NC(O)alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, C(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)=C(CN)<sub>2</sub> o C(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)=CHNO<sub>2</sub>;

25 R<sup>4</sup> representa H, alquilhidrocarbilo C<sub>1-8</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar-R<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> representa H, o 1 a 4 casos iguales o diferentes de F, CF<sub>3</sub>, CN, Cl, alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, OH, alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, NHC(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, C(O)O-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, OOC-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, S(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, SO<sub>2</sub>-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, O<sub>2</sub>C-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, E, o W-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>E;

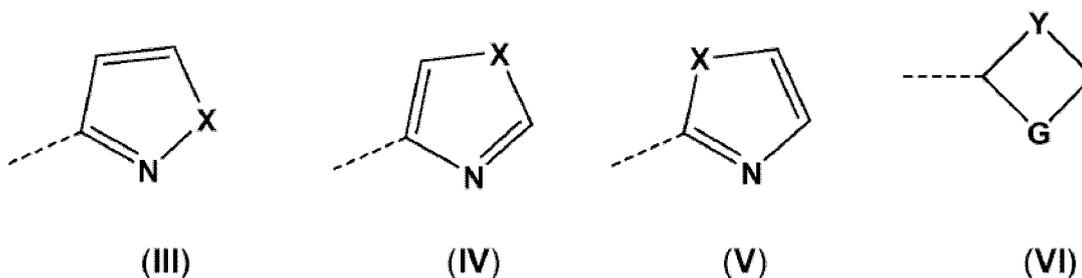
30 W representa O, S, NH o CH<sub>2</sub>;

l representa 0, 1, 2, 3 o 4;

m representa 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

n representa 0, 1, 2, 3 o 4;

35 Ar y E independientemente representan un anillo aromático que contiene 0 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftalilo, piridilo, pirimidinilo, tiofeno, furilo, indolilo, isoindolilo, benzotiofenilo, benzofurilo, o un compuesto de Fórmula (III), Fórmula (IV) o Fórmula (V), en donde X representa O o S;



o, Ar y E independientemente representan un anillo hidrocarbonado de 4 a 8 miembros seleccionado entre ciclopentano, ciclohexano, o un heterociclo de Fórmula (VI), en donde G representa O, S o NR<sup>6</sup>; Y representa 1,2-etilideno, 1,3-propilideno, butileno, 1,5-pentileno, 1,6-hexilideno, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>CH<sub>2</sub>, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> independientemente representan H o alquilhidrocarbilo C<sub>14</sub>; y

alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub> y alquilhidrocarbilo C<sub>1-8</sub> independientemente representan un alquil-hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada, y que está opcionalmente sustituido con F, CN, OH, COOH, C(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(NH)NH<sub>2</sub>, OR<sup>8</sup> o SR<sup>9</sup>, en donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> independientemente representan H o alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>.

En una realización de la invención, se dan a conocer métodos para inhibir la liberación de TNF $\alpha$  en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) estimuladas por lipopolisacárido (LPS) por un compuesto representado por la Fórmula (I). Los resultados experimentales se enumeran en la Tabla 1. Los resultados demuestran que la actividad de la mayoría de los compuestos de la invención es mayor que aquella de la talidomida, una composición farmacéutica clínica ampliamente utilizada.

En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de Fórmula (I) adecuados para usarse en una composición farmacéutica son los compuestos en los que m representa un entero entre 1 y 4, y particularmente 1, 2 y 3.

En determinadas realizaciones de la invención, el compuesto de Fórmula (I) adecuado para usarse en una composición farmacéutica consiste en los compuestos en los que l y n representan separadamente un entero entre 0 y 3, particularmente 0, 1 y 2.

En determinadas realizaciones de la invención, el compuesto de Fórmula (I) adecuado para usarse en una composición farmacéutica consiste en los compuestos en los que R<sup>1</sup> representa H, o uno o dos casos iguales o diferentes de F, Br, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y particularmente H, F, o NH<sub>2</sub>.

En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de Fórmula (I) adecuados para usarse en una composición farmacéutica son los compuestos en los que R<sup>2</sup> representa H, F o CH<sub>3</sub>.

En determinadas realizaciones de la invención, el compuesto de Fórmula (I) adecuado para usarse en una composición farmacéutica consiste en los compuestos en los que R<sup>3</sup> representa F, OH, CH(OH)CH<sub>3</sub>, CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, COOCH<sub>3</sub>, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S(O)CH<sub>3</sub>, S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHCH<sub>3</sub>, C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NH(OMe), C(O)NH(OEt), CN, CH=NOH, CH=NOMe, CH=NOEt, CH=NCN, CH=NC(O)Me, CH=NC(O)Et, C(Me)=NOH, C(Me)=NOMe, C(Me)=NOEt, C(Me)=NCN, C(Me)=NC(O)Me, C(Me)=NC(O)Et, CH=C(CN)<sub>2</sub>, CH=CHNO<sub>2</sub>, C(Me)=C(CN)<sub>2</sub>, C(Et)=CHNO<sub>2</sub>, C(Et)=NOH, C(Et)=NOMe, C(Et)=NOEt, C(Et)=NCN o C(Et)=NC(O)Me.

En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de Fórmula (I) adecuados para usarse en una composición farmacéutica son los compuestos en los que Ar y E independientemente representan fenilo, naftalilo, piridilo, pirimidinilo, tiofenilo, furilo, indolilo, isoindolilo, benzotiofenilo o benzofurilo.

En determinadas realizaciones de la invención, el compuesto de Fórmula (I) adecuado para usarse en una composición farmacéutica consiste en los compuestos en los que R<sup>5</sup> representa H, o entre 1 y 4 casos iguales o diferentes de F, Cl, metilo, etilo, trifluorometilo, OH, CH<sub>3</sub>COO, OOCCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OOCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, etoxi, isopropoxi, propoxi, butoxi, ciclopentiloxi, benzoiloxi, fenoxi, piridil-metoxi, fenoxietilo, benzoiloxi sustituido, fenoxi sustituido, piridil-metoxi sustituido, fenoxietilo sustituido, NHC(O)Me, NHC(O)Et, NH<sub>2</sub>, metilamino, etilamino, dimetilamino, CN, COOCH<sub>3</sub>, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHCH<sub>3</sub>, C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Cuando el compuesto de Fórmula (I) es un isómero R/S, puede ser un isómero R o un isómero S, o una mezcla de un isómero R y un isómero S.

Cuando el compuesto de Fórmula (I) se define como un isómero E/Z, puede ser un isómero E o un isómero Z, o una mezcla de un isómero E y un isómero Z.

En determinadas realizaciones de la invención, el compuesto de Fórmula (I) adecuado para usarse como ingrediente activo médico puede ser un profármaco o un metabolito del compuesto.

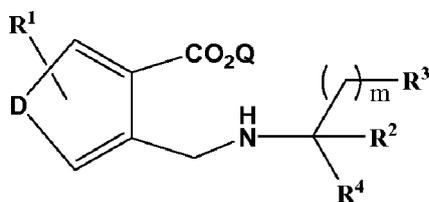
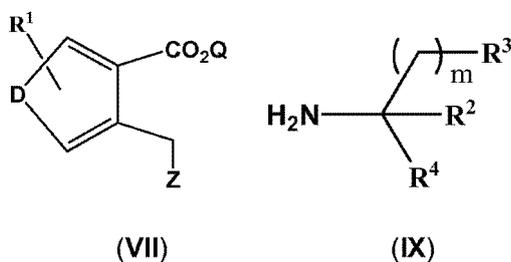
- 5 El compuesto de Fórmula (I) de la invención adecuado para usarse como ingrediente activo médico puede prepararse en la forma de una base libre o de una sal de ácido inorgánico, incluidos hidrocloreuro, sulfato, nitrato, fosfato, o en la forma de sales orgánicas, que comprenden sulfonato, acetato, formiato, fumarato, maleato, citrato, tartrato, malato, benzoato, ascorbato, gluconato, lactato, succinato o trifluoroacetato.

En otra realización de la invención, se da a conocer un método para preparar el compuesto de Fórmula (I), en donde

- 10 A representa CO y B representa CH<sub>2</sub>,

donde el método comprende las etapas de:

(1) poner en contacto un compuesto de Fórmula (VII) con un compuesto de Fórmula (IX) para obtener un compuesto de Fórmula (X),



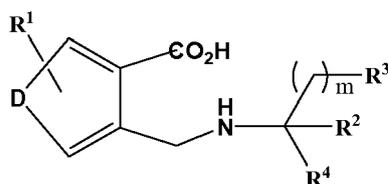
- 15 en donde las definiciones de D, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y m son iguales que para la Fórmula (I); Z representa Cl, Br, I, Ms o Ts; y Q representa metilo o terc-butilo.

En una clase de esta realización, la relación molar del compuesto de Fórmula (VII) al compuesto de Fórmula (IX) es entre 3:1 y 1:3.

- 20 La reacción es facilitada por una base inorgánica que incluye, aunque sin limitarse a ello, NaH, KH, CaH<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, LiOH, KOH, NaOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, o por cualquier base orgánica. La proporción de la base al compuesto de Fórmula (VII) está entre 50 % y 300% en mol.

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

(2) hidrolizar el compuesto de Fórmula (X) para obtener un ácido correspondiente de Fórmula (XII),

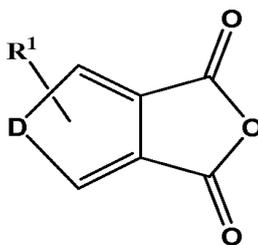


(XII)

(3) deshidratar y ciclar el compuesto de Fórmula (XII) para obtener el compuesto de Fórmula (I).

Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, cloroformo, acetona, butanona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etilenglicol dimetiléter, tetrahidrofurano, piridina o acetonitrilo. Se puede añadir un agente de condensación tal como cloruro de tionilo, DCC, CDI, EDCI, y se pueden añadir derivados de piridina tales como DMAP o 4-(1-pirrolina) piridina como catalizador.

En otra realización se da a conocer un método para preparar el compuesto de Fórmula (I), en donde A y B independientemente representan CO, donde el método comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (XIV) con un compuesto de Fórmula (IX) para obtener un compuesto intermedio, y luego deshidratar y ciclar el compuesto intermedio de Fórmula (I), en donde las definiciones de D y R<sup>1</sup> son las mismas que para la Fórmula (I).



(XIV)

La relación molar del compuesto de Fórmula (XIV) al compuesto de Fórmula (IX) puede ser entre 3:1 y 1:3. La reacción es facilitada por una base que incluye, aunque sin limitarse a ello, NaH, KH, CaH<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, LiOH, KOH, NaOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, trimetilamina, trietilamina, dietil isopropilamina, 4-metilmorfolina, 1-metil ciclohexilamina, 1-metil pirrolina o piridina. La proporción de la base al compuesto de Fórmula (XIV) es entre 50% y 300% en mol.

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

Las reacciones de deshidratación y ciclización del compuesto intermedio se llevan a cabo en un disolvente orgánico tal como diclorometano, cloroformo, acetona, butanona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etilenglicol, dimetil éter, tetrahidrofurano, piridina o acetonitrilo. Puede añadirse un agente de condensación tal como cloruro de tionilo, DCC, CDI, EDCI, y pueden añadirse derivados de piridina tales como DMAP, 4-(1-pirrolina) como catalizador.

En otra realización de la invención, se da a conocer el uso del compuesto de Fórmula (I) para la preparación de una medicina.

Las enfermedades o trastornos fisiológicos que pueden reducirse o tratarse eficazmente disminuyendo la concentración de TNF $\alpha$  en pacientes después de administrar la composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I) incluyen, aunque sin limitarse a ello, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunitarias o tumores malignos. Específicamente, la enfermedad incluye, aunque sin limitarse a ello, choque septicémico, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome septicémico, lesión por reperusión post-isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de trasplante inmunitario, cáncer, enfermedad autoinmunitaria, infección oportunista en sida, eritema nudoso leproso, lupus eritematoso, lupus eritematoso resistente, síndrome de Behcet, ileítis regional, síndrome mielodisplásico, artritis reumatoidea (RA), hepatitis, nefritis, espondilitis reumatoidea, mieloma múltiple, tumores de tiroides, cáncer de riñón, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, cáncer de hígado, glioma cerebral, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de mama, melanoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, cáncer bucal, cáncer de garganta y rinocarcinoma.

En otro aspecto, la invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I).

5 En una clase de esta realización, la composición farmacéutica comprende además un vehículo, excipiente, carga, disolvente, diluyente, agente colorante o adhesivo farmacéuticamente aceptable. El tipo y la forma de dosificación de los aditivos anteriormente mencionados dependen de un modo de administración de la composición farmacéutica.

Un modo de administración de la composición farmacéutica se selecciona entre la administración a través del tubo digestivo, inyección intravenosa, inyección intraperitoneal, inyección dérmica, inyección intramuscular, administración intranasal, administración intraocular, administración por inhalación, administración rectal, administración por el aparato reproductor, absorción percutánea u otros métodos de administración de fármacos.

10 Las enfermedades o trastornos fisiológicos que se pueden reducir o tratar eficazmente reduciendo la concentración de TNF $\alpha$  en pacientes después de administrar la composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) incluyen, aunque sin limitarse a ello, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades de tumores malignos. Específicamente, la enfermedad incluye, aunque sin limitarse a ello, choque septicémico, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome septicémico, 15 lesión por reperfusión post-isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de trasplante inmunitario, cáncer, enfermedad autoinmunitaria, infección oportunista en sida, eritema nudoso leproso, lupus eritematoso, lupus eritematoso resistente, síndrome de Behçet, ileítis regional, síndrome mielodisplásico, artritis reumatoidea (RA), hepatitis, nefritis, espondilitis reumatoidea, mieloma múltiple, tumor de tiroides, cáncer de riñón, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, cáncer de 20 hígado, glioma de cerebro, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de mama, melanoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, cáncer bucal, cáncer de garganta o rinocarcinoma.

La composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I) se puede usar en combinación con otra composición farmacéuticamente aceptable.

25 Investigación farmacológica: Efectos de la liberación de TNF $\alpha$  en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) estimuladas por lipopolisacárido (LPS) por compuestos de la invención

La liberación de la citocina TNF $\alpha$  por las PBMC en sangre periférica estimuladas por lipopolisacárido (LPS) se estudió *in vitro*. Los experimentos de inhibición de TNF $\alpha$  en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) estimuladas por lipopolisacárido (LPS) por el compuesto de Fórmula (I) en la liberación se describen a continuación:

30 Las PBMC recogidas de sangre de por lo menos tres voluntarios se pre-trataron con heparina con un método de separación en gradiente, y se lavaron tres veces con un medio de cultivo 1640 (10% suero de ternero, L-glutamina 2 mM, mercaptoetanol 100 mM, 50 mg/ml estreptomycin y 50 U/ml penicilina). Las PBMC obtenidas se dispusieron luego en una placa de cultivo de 24 pocillos y la concentración se ajustó hasta  $1 \times 10^5$  células/ml con el medio de cultivo 1640. Los compuestos a ensayar se disolvieron en dimetilsulfóxido para obtener una disolución que tenía una 35 concentración requerida. La disolución se añadió al medio de cultivo celular previamente mencionado y se cultivó en una incubadora (5% CO<sub>2</sub>, 90% humedad) durante 1 hora. Luego se añadió LPS (Sigma) hasta que la concentración alcanzó 0,1 mg/ml (excepto por el control).

Después de 20 horas de incubación, el contenido de TNF $\alpha$  en el sobrenadante del medio de cultivo de PBMC se ensayó usando un kit ELISA (America Genzyme Co) mediante un método estándar. El índice de inhibición de TNF $\alpha$  se calculó usando los valores medidos en el pocillo de control (no tratado) y los pocillos de ensayo (tratados con el 40 compuesto a ensayar). La concentración de los compuestos que dan un 50% de inhibición de TNF $\alpha$  (valor CI50) se calculó usando análisis de regresión no lineal. Cada concentración se determinó dos veces y se informó un valor promedio. Los resultados se exponen en la Tabla 1.

Tabla 1. Inhibición de la liberación de TNF $\alpha$  en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) estimuladas por (LPS) (3  $\mu$ M índice de inhibición en %) por los compuestos mencionados

Compuesto	Índice de inhibición (%)	Compuesto	Índice de inhibición (%)
Talidomida	22	Ejemplo 31	93,6
Ejemplo 1	87,6	Ejemplo 38	94,9
Ejemplo 15	40,9	Ejemplo 39	93,4
Ejemplo 16	38,4	Ejemplo 40	83,6
Ejemplo 17	83,5	Ejemplo 41	91,2
Ejemplo 18	84,1	Ejemplo 42	94,8
Ejemplo 23	95,4	Ejemplo 54	41,4

Compuesto	Índice de inhibición (%)	Compuesto	Índice de inhibición (%)
Ejemplo 26	93,6	Ejemplo 55	50,2
Ejemplo 29	87,6		
Ejemplo 30	91,4	Ejemplo 59	80

## Abreviaturas

CDI: carbonil diimidazol; DCM: diclorometano; THF: tetrahidrofurano, TFA: ácido trifluoroacético; DMAP: 4-(N,N-dimetilamino)piridina; TEA: trietilamina; DMF: N,N-dimetilformamida; DMSO: dimetil sulfóxido; BOC<sub>2</sub>O: di-terc-butil dicarbonato; BTOH: 1-hidroxibenzotriazol; DCC: N,N-diciclohexil carbodiimida.

## 5 Intermedio 1

## 3,4-dicianotiofeno

A un matraz de tres cuellos de 2000 ml equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo y un conducto de gas inerte, se le añadieron 96,8 g de 3,4-dibromotiofeno, 104 g de cianuro cuproso y 100 ml de DMF seca. Después de someter a reflujo durante 4h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió una disolución obtenida disolviendo 400 g de FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O en 700 ml de ácido clorhídrico (1,7 N) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se dejó reaccionar durante 30 min a 60-70°C. Después de enfriar completamente la mezcla de reacción, se añadieron 500 ml de DCM. La mezcla de reacción se dividió en porciones de 300 ml y se extrajo con DCM (2x300 ml). Las capas de DCM se combinaron. Los extractos se dividieron en porciones de 600 ml y se lavaron sucesivamente con 2x50 ml de ácido clorhídrico 6N, agua, disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y salmuera; se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó para obtener un sólido amarillo. El sólido se lavó con una mezcla de acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1, y se filtró para obtener un sólido blanco (21 g). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,07 (s, 2H).

## Intermedio 2

## Ácido tiofeno-3,4-dicarboxílico

A un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador electromagnético y un condensador de reflujo, se le añadieron 15,978 g de 3,4-dicianotiofeno, 43,997 g de KOH y 174 ml de etilenglicol; y la mezcla se sometió a reflujo durante 4h. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron 350 ml de agua, y la capa acuosa se extrajo con éter (2x 100 ml). La capa etérea se eliminó, la capa acuosa se enfrió en un baño de hielo, y se añadió un exceso de ácido clorhídrico fuerte hasta que se formó un precipitado blanco. El sólido se filtró y se disolvió en 2000 ml de éter. El filtrado se extrajo con éter (3x300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron para eliminar el disolvente. Se obtuvieron 15 g de sólido blanco y se recristalizó a partir de agua. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,35 (brs, 2H), 8,17 (s, 2H); MS (m/z): 171 (M-1)+.

## Intermedio 3

## Tiofeno (3,4-c)furil-1,3-diona

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador electromagnético, un condensador de reflujo y un tubo de secado, se le añadieron 15 g de ácido tiofeno-3,4-dicarboxílico y 120 ml de anhídrido acético. La mezcla se sometió a reflujo durante 3h y se evaporó para eliminar el disolvente. Se obtuvieron 13 g de sólido pardo profundo.

## Intermedio 4

## Ácido 2-nitrotiofeno-3,4-dicarboxílico

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 40 ml de ácido nítrico fumante (95%). La disolución se enfrió hasta una temperatura entre 0 y 5°C. Se añadieron 10 g del Intermedio 3 en porciones (1 g por vez), y luego la mezcla se dejó reaccionar durante 30 min mientras se mantenía la temperatura. Había precipitado un sólido amarillo. La mezcla de reacción se vertió luego en 80 g de una mezcla de hielo y agua, y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2x50 ml) y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron para eliminar el disolvente. Se obtuvo un sólido amarillo (10 g). MS (m/z): 216 (M-1)+.

## Intermedio 5

## 4-nitrotieno(3,4-c)furan-1,3-diona

A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador electromagnético, un condensador de reflujo y un tubo de secado, se le añadieron 10 g del Intermedio 4 y 100 ml de anhídrido acético. La mezcla se agitó durante 3h y se evaporó para eliminar el disolvente. Se obtuvo un sólido pardo profundo (9 g).

## Intermedio 6

## 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil) propionato de metilo

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se añadieron 15 ml de metanol anhidro. La disolución se enfrió en un baño de hielo y cloruro de sodio hasta -10°C, y se añadieron lentamente 2 ml de SOCl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante una hora a temperatura ambiente. Luego se añadieron 2,25 g de ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propiónico (preparado de acuerdo con un método descrito en J. Med. Chem. 1996, 39, 3238). La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se sometió a reflujo durante 40 minutos. Después de evaporar la disolución para eliminar el disolvente, se añadieron 100 ml de CHCl<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub> saturado, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 30 ml de agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 1,9 g de productos de tipo aceite. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,77-6,88 (m, 3H), 4,34 (t, 1 H, J = 5Hz), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,61 (d, 2H, J = 5Hz), 1,83 (t, 2H, J = 6Hz)

## Intermedio 7

## 15 3-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 6, excepto que se sustituyó ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)propiónico con ácido 3-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) propiónico. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,77-6,86 (m, 3H), 4,30 (s, 1H), 3,85 (t, 2H, J=5Hz), 3,79 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,59 (s, 2H), 1,85 (d, 2H, J = 5Hz), 1,40 (s, 3H).

## 20 Intermedio 8

## 3-amino-3-(3-propoxi-4-metoxi-fenil) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 6, excepto que se sustituyó ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)propiónico con ácido 3-amino-3-(3-propoxi-4-metoxi-fenil) propiónico. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,78-6,89 (m, 3H), 4,33 (q, 1 H, J=5Hz), 3,95 (t, 2H, J=5Hz), 3,82 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,62 (d, 2H, J=5 Hz), 1,79-1,86 (m, 2H), 1,00 (t, 3H, J=6Hz).

## Intermedio 9

## 3-amino-3-(3-isopropoxi-4-metoxi-fenil) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 6, excepto que se sustituyó ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propiónico con ácido 3-amino-3-(3-isopropoxi-4-metoxi-fenil) propiónico. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,76-6,90 (m, 3H), 4,48-4,54 (m, 1H), 4,32 (t, 1H, J=5Hz), 3,80(s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,60 (d, 2H, J=5 Hz), 1,79 (s, 2H), 1,32 (d, 6H, J=6Hz).

## Intermedio 10

## 3-amino-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 6, excepto que se sustituyó ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)propiónico con ácido 3-amino-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil) propiónico. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,78-6,88 (m, 3H), 4,76 (s, 1H), 4,34 (t, 1H, J=5Hz), 3,80(s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,62 (d, 2H, J=5 Hz), 1,82-1,92 (m, 8H), 1,58(s, 2H).

## Intermedio 11

## 3-amino-3-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 6, excepto que se sustituyó ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil) propiónico con ácido 3-amino-3-(3-benciloxi-4-metoxi-fenil) propiónico. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,26-7,44 (m, 5H), 6,82-6,93 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,31 (t, 1 H, J=5Hz), 3,85(s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,57 (d, 2H, J=5 Hz), 1,80 (d, 2H, J=5 Hz).

## Intermedio 12

## 45 3-amino-3-(3-metoxi-4-etoxi-fenil) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 6, excepto que se sustituyó ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)propiónico con ácido 3-amino-3-(3-metoxi-4-etoxi-fenil) propiónico. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,79-6,90 (m, 3H), 4,37 (q, 1H, J= 5Hz), 4,06 (q, 2H, J=5Hz), 3,86 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,63 (d, 2H, J=5Hz), 1,80 (s, 2H), 1,43 (t, 3H, J=5Hz).

## Intermedio 13

## 3-amino-3-(3-metoxi-4-propoxi-fenil) propionato de metilo

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 6, excepto que se sustituyó ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)propiónico con ácido 3-amino-3-(3-metoxi-4-propoxi-fenil) propiónico.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,77-6,86 (m, 3H), 4,32 (q, 1H,  $J=5\text{Hz}$ ), 3,87-3,95 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,62 (d, 2H,  $J=5\text{ Hz}$ ), 1,76 (s, 2H), 0,97 (t, 3H,  $J=6\text{Hz}$ ).

## Intermedio 14

## 3-amino-3-(3-metoxi-4-isopropoxi-fenil) propionato de metilo

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 6, excepto que se sustituyó ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propiónico con ácido 3-amino-3-(3-metoxi-4-isopropoxi-fenil) propiónico.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,82-6,89 (m, 3H), 4,44-4,51 (m, 1H), 4,35 (t, 1H,  $J=5\text{Hz}$ ), 3,83(s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,62 (d, 2H,  $J=5\text{ Hz}$ ), 1,81 (s, 2H), 1,33 (d, 6H,  $J=5\text{Hz}$ ).

## Intermedio 15

## 3-amino-3-(3-metoxi-4-ciclopentiloxi-fenil) propionato de metilo

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 6, excepto que se sustituyó ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propiónico con ácido 3-amino-3-(3-metoxi-4-ciclopentiloxi-fenil) propiónico.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,78-6,88 (m, 3H), 4,69-4,73 (m, 1H), 4,34 (t, 1H,  $J=5\text{Hz}$ ), 3,82(s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,62 (d, 2H,  $J=5\text{ Hz}$ ), 1,75-1,92 (m, 8H), 1,58(s, 2H).

## Intermedio 16

20 3-amino-3-(3-metoxi-4-benciloxi-fenil) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 6, excepto que se sustituyó ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)propiónico con ácido 3-amino-3-(3-metoxi-4-benciloxi-fenil) propiónico.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,26-7,44 (m, 5H), 6,75-6,94 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,35 (t, 1 H,  $J=5\text{Hz}$ ), 3,89(s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,59 (d, 2H,  $J=5\text{ Hz}$ ), 1,84 (d, 2H,  $J=5\text{ Hz}$ )

25 Intermedio 17

## 3-amino-3-fenil propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 6, excepto que se sustituyó ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)propiónico con ácido 3-amino-3-fenil-propiónico.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23-7,36 (m, 5H), 4,41 (t, 1 H,  $J=5\text{Hz}$ ), 3,67 (s, 3H), 2,66 (d, 2H,  $J=5\text{ Hz}$ ), 1,84 (s, 2H).

30 Intermedio 18

## 3-amino-3-(4-clorofenil) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 6, excepto que se sustituyó ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propiónico con ácido 3-amino-3-(4-clorofenil)propiónico.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,24-7,32 (m, 5H), 4,38 (t, 1 H,  $J=5\text{Hz}$ ), 3,65 (s, 3H), 2,61 (d, 2H,  $J=5\text{ Hz}$ ), 1,80 (s, 2H).

35 Intermedio 19

## 3-amino-3-(4-benciloxi fenil) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 6, excepto que se sustituyó ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil) propiónico con ácido 3-amino-3-(4-benciloxi fenil)propiónico.

## Intermedio 20

40 3-amino propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 6, excepto que se sustituyó ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil) propiónico con ácido 3-amino propiónico.

## Intermedio 21

## 4-amino butirato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 6, excepto que se substituyó ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propiónico con ácido 4-amino butírico.

Intermedio 22

2-amino-2-fenilacetato de L-metilo

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 6, excepto que se substituyó ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)propiónico con ácido L-2-amino-2-fenilacético.

Intermedio 23

2-amino-2-fenilacetato de D-metilo

- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 6, excepto que se substituyó ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propiónico con ácido D-2-amino-2-fenilacético.

Intermedio 24

Éster metílico de L-fenilalanina

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 6, excepto que se substituyó ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil) propiónico con L-fenilalanina. MS (*m/z*): 180 [M+1]<sup>+</sup>

- 15 Intermedio 25

3-amino-3-(3-metil-tiofeno-2-il) propionato de metilo

Se disolvieron 12,6 g de 3-metil-tiofeno-2-carbaldehído en 150 ml de alcohol al 95%, y se añadieron 15,4 g de acetato de amonio a 45°C, luego se añadieron 20,8 g de malonato. La disolución se sometió a reflujo durante 16 horas, luego se enfrió y se filtró para dar un sólido de ácido 3-amino-3-(3-metil-tiofeno-2-il) propiónico.

- 20 A un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 15 ml de metanol anhidro. La disolución se enfrió en un baño de agua con hielo y cloruro de sodio hasta -10°C, y se añadieron lentamente 2 ml de SOCl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante una hora a temperatura ambiente. Luego se añadieron 1,85 g de ácido 3-amino-3-(3-metil-tiofeno-2-il) propiónico. La mezcla se dejó reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente, luego se sometió a reflujo durante 40 minutos. Después de que la disolución se evaporara para eliminar el disolvente, se añadieron 100 ml de CHCl<sub>3</sub> y 100 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 30 ml de agua y 30 ml de salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar un producto de tipo aceite. MS (*m/z*): 200 [M+1]<sup>+</sup>.

- 25 Intermedio 26

- 30 3-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) propionato de etilo

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 2,39 g de ácido 3-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) propiónico y 15 ml de alcohol anhidro. La disolución se enfrió en un baño de cloruro de sodio y agua con hielo hasta -10°C, y se añadieron lentamente 2 ml de SOCl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se sometió a reflujo durante 40 minutos. Después de que se evaporara la disolución para eliminar el disolvente, se añadieron 100 ml de CHCl<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub> saturado, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 30 ml de agua y 30 ml de salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar un producto de tipo aceite. MS (*m/z*): 268 [M+1]<sup>+</sup>.

- 35 Intermedio 27

- 40 3-amino-3-(3-metoxi-4-etoxi-fenil) propionato de etilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 26, excepto que se substituyó 3-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) propiónico con ácido 3-amino-3-(3-metoxi-4-etoxi-fenil) propiónico. MS (*m/z*): 268 [M+1]<sup>+</sup>.

Intermedio 28

- 45 3-amino-3-(3-metoxi-4-etoxi-fenil) propionitrilo

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador electromagnético, un condensador de reflujo y un tubo de secado, se le añadieron 0,368 g de 3-(1,3-dioxoisindolil-2-il)-3-(3-metoxi-4-etoxi-fenil) propionamida (se preparó de acuerdo con un método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 2669), 0,381 g de cloruro de p-

toluenosulfonilo y 5 ml de piridina seca. La disolución se dejó reaccionar durante 6 horas a 40°C y se evaporó luego para eliminar el disolvente. Se añadieron 30 ml de acetato de etilo y la disolución resultante se lavó sucesivamente con 10 ml de ácido clorhídrico 2N, 20 ml de agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 0,285 g de 3-(1,3-dioxo-isoindolil-2-il)-3-(3-metoxi-4-etoxi-fenil) propionitrilo como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,85 (q, 2H, J=2Hz), 7,40 (q, 2H, J=2Hz), 7,08 (t, 2H, J=2Hz), 6,83 (d, 1 H, J=6Hz), 5,63 (dd, 1 H, J=5Hz, J=7Hz), 4,10 (q, 2H, J=6Hz), 3,85 (s, 3H), 3,84 (dd, 1 H, J=7Hz, J=12Hz), 3,28 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,46 (t, 3H, J = 5Hz).

El sólido se disolvió en 3 ml de metanol anhidro y 3 ml de THF, y se añadieron 12 ml de metilamina acuosa (25-30%). La disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se evaporó para eliminar metanol y THF, y se añadieron 20 ml de CHCl<sub>3</sub> y 20 ml de ácido clorhídrico 2N. La capa de ácido clorhídrico se eliminó. El valor de pH de la disolución se ajustó con disolución de hidróxido sodico al 5% hasta 8. La disolución se extrajo con 20 ml de CHCl<sub>3</sub> dos veces, luego las capas orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con 20 ml de agua y salmuera saturada, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en columna para dar 0,117 g del producto del título en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD): δ 6,96 (s, 1 H), 6,87 (d, 1 H, J=6Hz), 6,83 (d, 1 H, J=6Hz), 4,71 (t, 1 H, J=5Hz), 4,13 (q, 2H, J=5Hz), 3,87 (s, 3H), 2,81 (dd, 1 H, J=7Hz, J=12Hz), 2,67 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,47 (t, 3H, J = 5Hz); MS (m/z): 221 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 29

##### 3-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil) propionitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 28, excepto que se sustituyó 3-(1,3-dioxo-isoindolil-2-il)-3-(3-metoxi-4-etoxi-fenil) propionamida con 3-(1,3-dioxo-isoindolil-2-il)-3-(3,4-dimetoxi-fenil) propionamida.

#### Intermedio 30

##### 3-amino-3-(3-metoxi-4-benciloxi fenil) propionitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 28, excepto que se sustituyó 3-(1,3-dioxo-isoindolil-2-il)-3-(3-metoxi-4-etoxi-fenil) propionamida con 3-(1,3-dioxo-isoindolil-2-il)-3-(3-metoxi-4-benciloxi-fenil) propionamida. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD): δ 7,29-7,44 (m, 5H), 6,96 (s, 1 H), 6,87 (d, 1 H, J=6Hz), 6,83 (d, 1 H, J=6Hz), 5,14 (s, 2H), 4,26 (t, 1 H, J=5Hz), 3,91 (s, 3H), 2,65-2,73 (m, 2H).

#### Intermedio 31

##### 3-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) propionitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 28, excepto que se sustituyó 3-(1,3-dioxo-isoindolil-2-il)-3-(3-metoxi-4-etoxi-fenil) propionamida con 3-(1,3-dioxo-isoindolil-2-il)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) propionamida.

#### Intermedio 32

##### 3-amino-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil) propionitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 28, excepto que se sustituyó 3-(1,3-dioxo-isoindolil-2-il)-3-(3-metoxi-4-etoxi-fenil) propionamida con 3-(1,3-dioxo-isoindolil-2-il)-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil) propionamida.

#### Intermedio 33

##### 3-amino-3-(3-metoxi-4-benciloxifenil) propionamida

Se disolvieron 0,430 g de 3-(1,3-dioxo-isoindolil-2-il)-3-(3-metoxi-4-benciloxifenil) propionamida (se preparó por un método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 2669) en 3 ml de metanol anhidro y 3 ml de THF, y se añadieron 15 ml de metilamina acuosa (25-30%). La disolución se agitó a temperatura ambiente, se evaporó para eliminar el metanol y el THF, y el residuo se extrajo dos veces con 30 ml de CHCl<sub>3</sub> cada vez. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con 20 ml de agua y salmuera saturada, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en columna para dar 0,181 g de sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD): δ 7,31-7,44 (m, 5H), 6,96 (s, 1 H), 6,87 (d, 1 H, J=6Hz), 6,82 (d, 1 H, J=6Hz), 5,14 (s, 2H), 4,33-4,35 (m, 1 H), 3,91 (s, 3H), 2,48-2,61 (m, 2H); MS (m/z): 301 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 34

##### 3-amino-3-(3-metoxi-4-benciloxifenil)-N-metil-propionamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 33, excepto que se sustituyó 3-(1,3-dioxo-isoindolil-2-il)-3-(3-metoxi-4-benciloxi-fenil) propionamida con 3-(1,3-dioxo-isoindolil-2-il)-3-(3-metoxi-4-benciloxi-fenil)-N-metil-propionamida.

Intermedio 35

5 3-amino-3-(3-metoxi-4-benciloxifenil)-N-etil-propionamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 33, excepto que se sustituyó 3-(1,3-dioxo-isoindolil-2-il)-3-(3-metoxi-4-benciloxi-fenil) propionamida con 3-(1,3-dioxo-isoindolil-2-il)-3-(3-metoxi-4-benciloxi-fenil)-N-etil-propionamida.

Intermedio 38

10 3-amino-3-(3-metoxi-4-etoxifenil) propan-1-ol

A un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con un agitador electromagnético, se le añadieron 0,253 g del Intermedio 12, 20 ml de THF, 10 ml de agua y 0,114 g de NaBH<sub>4</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y luego se añadió ácido clorhídrico 0,5N, y la mezcla se agitó durante una hora adicional. La disolución se evaporó para eliminar el THF y el valor de pH se ajustó hasta 10. Se añadieron 40 ml de CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con 20 ml de agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD): δ 6,89 (s, 1 H), 6,85 (s, 2H), 4,06-4,14 (m, 3H), 3,70-3,80 (m, 1 H), 1,87-2,01 (m, 1 H), 1,44 (t, 3H, J = 5Hz); MS (m/z): 226 [M+1]<sup>+</sup>

Intermedio 39

20 3-amino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil) propan-1-ol

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 38, excepto que se sustituyó el Intermedio 12 con el Intermedio 7.

Intermedio 40

ácido 3-(3-metoxi-4-benciloxifenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino) propiónico

25 A un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 6,3 g del Intermedio 16, 50 ml de DCM seco. La disolución se enfrió en un baño de hielo y se añadieron 5,23 g de BOC<sub>2</sub>O, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 0,5N para ajustar el valor de pH hasta 3, 100 ml de DCM y la capa orgánica se lavó sucesivamente con 50 ml de agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 3-(3-metoxi-4-benciloxifenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino) metil propionato, como un sólido blanco.

30 Se disolvieron 4,15 g de 3-(3-metoxi-4-benciloxifenil)-3-(terc-butoxicarbonilamino) metil propionato en 10 ml de metanol anhidro y 50 ml de THF, y se añadieron 20 ml de disolución de LiOH 1 N. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar el valor de pH hasta 3. La disolución resultante se extrajo con 100 ml de CHCl<sub>3</sub>, y la capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con 50 ml de agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 3,414 g de un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29-7,42 (m, 5H), 6,84 (s, 1 H), 6,82 (d, 1 H, J=6Hz), 6,82 (d, 1 H, J=6Hz), 5,12 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,80-2,90 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Intermedio 41

3-amino-3-(3-metoxi-4-benciloxifenil)-1-(piperidina-1-il) propan-1-ona

40 A un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 0,401 g del Intermedio 40, 0,149 g de BTOH, 0,1 g de piperidina y 10 ml de THF seco. La disolución se enfrió en un baño de hielo y se añadieron 0,227 g de DCC. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se eliminó ciclohexil urea por filtración, y se evaporó el THF. Luego se añadieron 70 ml de CHCl<sub>3</sub> y la capa orgánica se lavó sucesivamente con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar un sólido blanco.

45 El sólido se disolvió en 6 ml de DCM y 2 ml de TFA, y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el valor de pH se ajustó hasta 9 con disolución al 5% de NaOH. La disolución resultante se extrajo con 70 ml de CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 0,217 g de sólido blanco. MS (m/z): 369 [M+1]<sup>+</sup>

## Intermedio 42

## 3-amino-3-(3-metoxi-4-benciloxifenil)-N-N-dimetil propionamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 41, excepto que se sustituyó piperidina con dimetilamina.

## 5 Intermedio 43

## 3-amino-3-(3-metoxi-4-benciloxifenil)-N-N-dietil propionamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 41, excepto que se sustituyó piperidina con dietilamina.

## Intermedio 45

## 10 1-(3-metoxi-4-benciloxifenil)-3-hidroxiopropil carbamato de terc-butilo

A un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 2,6 g del Intermedio 40, 30 ml de THF seco y 1,68 g de CDI. La disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente y luego se añadió gota a gota a otra disolución preparada disolviendo 1,73 g de NaBH<sub>4</sub> en 20 ml de THF y 30 ml de agua. Después de mezclar, la mezcla de reacción se agitó durante una hora, y el valor de pH se ajustó primero hasta 5 con ácido clorhídrico 1N, luego hasta 8 con disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se añadieron 100 ml de CHCl<sub>3</sub>, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 2,25 g de un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,22-7,44 (m, 5H), 6,75-6,85 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 4,87-4,92 (m, 1 H), 3,87 (s, 3H), 3,67-3,72 (m, 2H), 2,02 (s, 1 H), 1,77 (s, 1 H), 1,43 (s, 9H).

## 20 Intermedio 46

## 1-(3-metoxi-4-benciloxifenil)-3-yodopropil carbamato de terc-butilo

A un matraz de tres cuellos de 100 ml, equipado con un agitador electromagnético, un embudo de presión y un ducto de gas inerte, se le añadieron 0,655 g de Ph<sub>3</sub>P y 20 ml de DCM seco. Diez minutos después se le añadieron 0,635 g de yodo, y después de agitar durante 15 minutos, se añadieron 0,193 g de imidazol para obtener una mezcla. Se disolvieron 0,387 g del Intermedio 45 en 10 ml de DCM seco, y la disolución resultante se transfirió al embudo de presión constante, se añadió gota a gota a la mezcla anteriormente mencionada y se sometió a reflujo por 3 horas. Después de enfriar la disolución, la capa orgánica se lavó sucesivamente con 5% tiosulfato de sodio dos veces, agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 0,277 g de sólidos blancos.

## 30 Intermedio 47

## 1-(3-metoxi-4-benciloxifenil)-3-dimetil amino propil amina

A un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 0,249 g del Intermedio 46, 0,287 g de hidrocloreuro de dimetilamina, 0,956 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y 10 ml de DMF seca. La disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente y luego se añadieron 50 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 0,13 g de 1-(3-metoxi-4-benciloxifenil)-3-dimetil amino propil carbamato de terc-butilo, en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28-7,46 (m, 5H), 6,75-6,85 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,87-4,92 (m, 1 H), 3,90 (s, 3H), 2,24-2,37 (m, 8H), 2,02 (s, 1 H), 1,77 (s, 1 H), 1,43 (s, 9H).

40 El sólido se disolvió en 3 ml de DCM y 1 ml de TFA, y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el valor de pH de la disolución se ajustó hasta 9 con 5% NaOH. Después, la disolución se extrajo con 50 ml de CHCl<sub>3</sub>, y la capa orgánica resultante se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 0,091 g de sólido blanco.

## 45 Intermedio 48

## 1-(3-metoxi-4-benciloxifenil)-3-dietil amino propil amina

El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 47, excepto que se sustituyó hidrocloreuro de dimetilamina con dietilamina.

## Intermedio 50

## 50 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-hidroxiopropil carbamato de terc-butilo

5 Se disolvieron 2,39 g de ácido 3-amino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil) propiónico (preparado de acuerdo con un método descrito en J. Med. Chem. 1996, 39, 3238) y 0,4 g de disolución de NaOH en 20 ml de agua, y se añadieron 10 ml de THF. La disolución se enfrió en un baño de hielo y se añadieron 2,616 g de BOC<sub>2</sub>O, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 120 ml de CHCl<sub>3</sub>. Luego se añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar el valor de pH a 2. Después de que las capas se separaron, la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 2,812 g de un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,82 (t, 3H, J=3Hz), 5,34 (t, 1 H, J=3Hz), 5,03 (d, 1 H, J=3Hz), 4,09 (q, 2H, J=5Hz), 3,85 (s, 3H), 2,75-2,98 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,43 (s, 3H, J=5Hz).

10 El sólido se disolvió en 30 ml de THF seco, y se añadieron 1,62 g de CDI. La disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La disolución resultante se añadió gota a gota a otra disolución preparada disolviendo 1,73 g de NaBH<sub>4</sub> en 20 ml de THF y 30 ml de agua. Después de mezclar, la mezcla se agitó durante una hora. El valor de pH se ajustó hasta 5 con ácido clorhídrico 1 N, luego hasta 8 con disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se añadieron 100 ml de CHCl<sub>3</sub> y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,83 (d, 3H, J=5Hz), 4,94 (d, 1 H, J=6Hz), 4,82 (s, 1 H), 4,10 (q, 2H, J=5Hz), 3,86 (s, 3H), 3,70 (dd, 2H, J=3Hz, J=6Hz), 2,05 (d, 1 H, J=6Hz), 1,81 (dd, 2H, J=6Hz, J=10Hz), 1,46 (s, 9H), 1,43 (s, 3H, J=5Hz).

#### Intermedio 51

##### 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-3-yodpropil carbamato de terc-butilo

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el método para preparar el Intermedio 46, excepto que el Intermedio 45 se sustituyó con el Intermedio 50.

#### Intermedio 52

##### 1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-metoxi-1-propilamina

25 Se disolvieron 0,435 g del Intermedio 51 en 10 ml de metanol anhidro y luego se añadieron 0,162 g de metóxido sódico y 0,03 g de yoduro de tetrabutilamonio. La disolución se sometió a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, se añadieron 50 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó para dar un sólido. El sólido se disolvió en 63 ml de DCM y 2 ml de TFA, y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el valor de pH se ajustó a 9 con 5% NaOH. Se añadieron 50 ml de CHCl<sub>3</sub> para extraer la disolución, y la capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó para dar un sólido blanco. MS (m/z): 240 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 53

##### Ácido 4-terc-butoxicarbonil tiofeno 3-carboxílico

35 A un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 15,4 g del Intermedio 3, 1,22 g de DMAP, 40 ml de alcohol terc-butílico, 18 ml de TEA seca y 40 ml de DCM, se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se añadieron 200 ml de CHCl<sub>3</sub> y 50 ml de agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó para dar un sólido.

#### Intermedio 54

##### 4-hidroximetil-tiofeno-3-carboxilato de terc-butilo

40 A un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 13,856 g del Intermedio 53, 150 ml de THF seco y 15,552 g de CDI, se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La disolución resultante se añadió gota a gota a otra disolución preparada disolviendo 15,96 g de NaBH<sub>4</sub> en 90 ml de THF y 130 ml de agua, y se agitó durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar el valor de pH hasta 5. El THF se evaporó, y la disolución se extrajo con 200 ml de CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó sucesivamente con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 13,74 g de sólido. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (d, 1 H, J=3Hz), 7,17 (d, 1 H, J=3Hz), 4,70 (s, 2H), 1,58 (s, 9H).

#### Intermedio 55

##### 4-yodo metil tiofeno-3-carboxilato de terc-butilo

50 A un matraz de tres cuellos de 500 ml, equipado con un agitador electromagnético, un embudo de presión constante y un ducto de gas inerte, se le añadieron 10,492 g de Ph<sub>3</sub>P y 240 ml de DCM seco. Diez minutos después, se añadieron 10,172 g de yodo, y se agitó durante 15 minutos. Luego se añadieron 3,094 g de imidazol para obtener una mezcla. Se disolvieron 3,428 g del Intermedio 54 en 80 ml de DCM seco, y la disolución resultante se transfirió

al embudo de presión constante, se añadió gota a gota a la mezcla anteriormente mencionada y se sometió a reflujo durante una hora. Después de enfriar la disolución, la capa orgánica se lavó sucesivamente con 5% tiosulfato de sodio dos veces, agua y salmuera saturada, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 3,556 g de productos de tipo aceite.

## 5 Intermedio 56

## 1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-metiltio-1-propanamina

Se disolvieron 0,435 g del Intermedio 51 en 10 ml de DMF anhidra, y se añadieron 0,210 g de metóxido sódico y 0,03 g de yoduro de tetrabutilamonio. La disolución se dejó reaccionar durante 4 horas a 70°C. Después de enfriar, se añadieron 50 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó para dar un sólido. El sólido se disolvió en 63 ml de DCM y 2 ml de TFA, y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el valor de pH se ajustó a 9 con 5% NaOH. Se añadieron 50 ml de  $\text{CHCl}_3$  para extraer la disolución, y la capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, agua y salmuera saturada, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar un sólido blanco. MS (m/z): 256 [M+1]+.

## 15 Intermedio 57

## 1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-metilsulfinil-1-propanamina

Se disolvieron 0,128 g del Intermedio 56 en 10 ml de metanol anhidro, y se añadieron 0,50 ml de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30%. La disolución se dejó reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente. Luego se añadieron 50 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua. La capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó para dar un sólido blanco. MS (m/z): 272 [M+1]+.

## Intermedio 58

## 3-BOC-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) propan-1-ol

A un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 6,3 g del Intermedio 39, 3 ml de TEA y 50 ml de DCM seco. La disolución se enfrió en un baño de hielo y se añadieron 4,53 g de  $\text{BOC}_2\text{O}$ . La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 0,5N para ajustar el valor de pH hasta 3, y luego se añadieron 100 ml de DCM. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 50 ml de agua y salmuera saturada, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

## Intermedio 59

## 30 3-BOC-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) propionaldehído

A un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 3,2 g del Intermedio 58, 5,8 g de  $\text{MnO}_2$  y 50 ml de ácido acético seco. La disolución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó para eliminar el disolvente. Luego se añadieron 100 ml de DCM. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 50 ml de agua y salmuera saturada, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título.

## Intermedio 60

## Éter metílico de 3-BOC-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) propionaldehído oxima

A un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 1,3 g del Intermedio 59, 0,8 g de  $\text{NH}_2\text{OMe HCl}$ , 2,2 g de polvo de  $\text{NaHCO}_3$  y 50 ml de alcohol anhidro. La disolución se agitó y se sometió a reflujo durante 3 horas, se filtró y se evaporó para eliminar disolvente. Luego se añadieron 100 ml de DCM. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 50 ml de agua y salmuera saturada, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título.

## Intermedio 61

## éter metílico de 3-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) propionaldehído oxima

A un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 0,5 g del Intermedio 60 y 10 ml de TEA/DCM al 30%. La disolución se agitó durante una hora y se evaporó para eliminar el disolvente. Luego se añadieron 30 ml de DCM. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 10 ml de  $\text{NaHCO}_3$  saturado, agua y salmuera saturada, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título.

## 50 Intermedio 62

## 3-BOC-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) butan-2-ol

A un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un agitador electromagnético y una entrada de nitrógeno, se le añadieron 1,6 g del Intermedio 59 y 25 ml de THF seco. La disolución se enfrió en un baño de hielo y se añadieron 10 ml de MeMgI 1 M/éter. Después, la mezcla se agitó durante 3 horas y se añadió cloruro de amonio 1 N. Luego se añadieron 30 ml de DCM, y la mezcla se filtró. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 50 ml de agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título.

## Intermedio 63

## 3-BOC-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) butan-2-ona

El compuesto del título se preparó comenzando por 3-BOC-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) butan-2-ol, siguiendo el método para preparar el Intermedio 59.

## Intermedio 64

## 3-Amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) butan-2-ol

El compuesto del título se preparó comenzando por 3-BOC-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) butan-2-ol, siguiendo el método para preparar el Intermedio 61.

## 15 Intermedio 65

## Trifluoro-acetato de 3-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) butan-2-ona

El compuesto del título se preparó comenzando por 3-BOC-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil) butan-2-ona, siguiendo el método para preparar el Intermedio 61.

## Intermedio 66

## 20 3-Amino-3-(4-piridil) metil propionato

El compuesto del título se preparó comenzando por ácido 3-amino-3-(4-piridil) propiónico, siguiendo el método para preparar el Intermedio 6.

**Ejemplos**

## Ejemplo 1

## 25 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

A un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 0,12 g del Intermedio 6, 0,077 g del Intermedio 3 y 10 ml de THF seco. La disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente y luego se añadieron 0,1 g de CDI, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas. El disolvente se evaporó a vacío. Se añadieron 40 ml de acetato de etilo, y la capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó para dar 0,142 g de un sólido. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (s, 2H), 7,10 (s, 1 H), 7,08 (t, 1 H, J=2Hz), 6,80 (t, 1 H, J=3Hz), 5,70 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,64 (s, 3H), 3,22 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz).

## Ejemplo 2

## 35 3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 7. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77 (s, 2H), 7,09 (s, 1 H), 7,06 (d, 1 H, J=6Hz), 6,79 (t, 1 H, J=6Hz), 5,68 (dd, 1 H, J=6Hz, J=8Hz), 4,08 (q, 2H, J=5Hz), 3,82 (s, 3H), 3,72 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,63 (s, 3H), 3,21 (dd, 1 H, J=6Hz, J=12Hz), 1,44 (t, 3H, J=5Hz).

## 40 Ejemplo 3

## 3-(3-Propoxi-4-metoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 8. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,76 (s, 2H), 7,07 (s, 1 H), 7,05 (d, 1 H, J=6Hz), 6,79 (t, 1 H, J=6Hz), 5,68 (dd, 1 H, J=6Hz, J=8Hz), 3,96 (t, 2H, J=5Hz), 3,81 (s, 3H), 3,72 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,63 (s, 3H), 3,22 (dd, 1 H, J=6Hz, J=12Hz), 1,81-1,86 (m, 2H), 1,02 (t, 3H, J=5Hz).

## Ejemplo 4

## 3-(3-Isopropoxi-4-metoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 9.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,77 (s, 2H), 7,11 (s, 1 H), 7,05 (d, 1 H, J=5Hz), 6,80 (t, 1 H, J=6Hz), 5,68 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 4,48-4,57 (m, 1 H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,63 (s, 3H), 3,18(dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,35 (d, 6H, J=5Hz).

## Ejemplo 5

## 3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo, 1 excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 10.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,77 (s, 2H), 7,10 (s, 1 H), 7,03 (d, 1 H, J=6Hz), 6,78 (t, 1 H, J=6Hz), 5,68 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 4,73-4,77 (m, 1 H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,63 (s, 3H), 3,19(dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,51-1,97 (m, 8H).

## Ejemplo 6

## 3-(3-Benciloxi-4-metoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo ,1 excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 11.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,76 (s, 2H), 7,21-7,43 (m, 5H), 7,09 (s, 1 H), 7,06 (d, 1 H, J=6Hz), 6,81 (t, 1 H, J=6Hz), 5,63 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 5,13 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,66 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,61 (s, 3H), 3,15(dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz).

## Ejemplo 7

## 3-(3-Metoxi-4-etoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 12.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,77 (s, 2H), 7,07 (s, 1 H), 7,05 (d, 1 H, J=6Hz), 6,79 (t, 1 H, J=6Hz), 5,68 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 4,05 (q, 2H, J=5Hz), 3,85 (s, 3H), 3,71 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,63 (s, 3H), 3,20 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,42 (t, 3H, J=5Hz).

## Ejemplo 8

## 3-(3-Metoxi-4-propoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 13.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,77 (s, 2H), 7,07 (s, 1 H), 7,05 (d, 1H, J=6Hz), 6,79 (d, 1H, J=6Hz), 5,68 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 3,93 (t, 2H, J=5Hz), 3,85 (s, 3H), 3,74 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,64 (s, 3H), 3,21 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,81-1,86 (m, 2H), 1,00 (t, 3H, J=5Hz).

## Ejemplo 9

## 3-(3-Metoxi-4-isopropoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 14.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,77 (s, 2H), 7,07 (s, 1 H), 7,04 (d, 1H, J=6Hz), 6,80 (d, 1H, J=6Hz), 5,68 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 4,44-4,53 (m, 1 H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,63 (s, 3H), 3,18(dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,33 (d, 6H, J=5Hz).

## Ejemplo 10

## 3-(3-Metoxi-4-ciclopentiloxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 15.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,77 (s, 2H), 7,06 (s, 1 H), 7,04 (d, 1 H, J=6Hz), 6,79 (t, 1 H, J=6Hz), 5,68 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 4,69-4,72 (m, 1 H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,63 (s, 3H), 3,19(dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,55-1,91 (m, 8H).

## Ejemplo 11

## 3-(3-Metoxi-4-benciloxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo, 1 excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 16.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,77 (s, 2H), 7,26-7,41 (m, 5H), 7,10 (s, 1 H), 7,02 (d, 1 H, J=6Hz), 6,80 (t, 1 H, J=6Hz), 5,68 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 5,12 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,63 (s, 3H), 3,19 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz)

## Ejemplo 12

3-(4,6-Dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il)-3-fenilpropionato de metilo

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el 17. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,79 (s, 2H), 7,51 (d, 2H, J=5Hz), 7,26-7,35 (m, 3H), 5,78 (dd, 1 H, J=4Hz, J=8Hz), 3,75 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,65 (s, 3H), 3,23 (dd, 1 H, J=4Hz, J=12Hz).

## Ejemplo 13

3-(4-Clorofenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 18. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (s, 2H), 7,44 (d, 2H, J=6Hz), 7,28 (d, 2H, J=6Hz), 5,72 (dd, 1 H, J=5Hz, J=7Hz), 3,66 (dd, 1H, J=7Hz, J=12Hz), 3,63 (s, 3H), 3,23 (dd, 1H, J=5Hz, J=12Hz).

## Ejemplo 14

3-(4-Benciloxi fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 19. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,76 (s, 2H), 7,26-7,46 (m, 7H), 7,02 (d, 2H, J=6Hz), 5,72 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 5,02 (s, 2H), 3,72 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,63 (s, 3H), 3,21 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz).

## Ejemplo 15

3-(4,6-Dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 20. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 (s, 2H), 3,94 (d, 2H, J=3Hz), 3,69 (s, 3H), 2,71 (d, 2H, J=3Hz).

## Ejemplo 16

4-(4,6-Dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) butirato de metilo

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 21. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,38 (d, 2H, J=3Hz), 2,01 (d, 2H, J=3Hz).

## Ejemplo 17

2-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il)-2-fenilacetato de L-metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 22. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 (s, 2H), 7,32-7,53 (m, 5H), 5,94 (s, 1 H), 3,81 (s, 3H).

## Ejemplo 18

30 2-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il)-2-fenilacetato de D-metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 23. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 (s, 2H), 7,32-7,53 (m, 5H), 5,94 (s, 1 H), 3,81 (s, 3H).

## Ejemplo 19

2-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il)-3-fenilpropionato de L-metilo

35 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 24. MS (m/z): 316 [M+1]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 20

3-(3-Metil-tiofeno-2-il)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

40 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 25. MS (m/z): 336 [M+1]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 21

3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de etilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 26. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (s, 2H), 7,11 (s, 1 H), 7,08 (d, 1 H, J=6Hz), 6,81 (d, 1 H, J=6Hz), 5,69 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 4,07-4,13 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,20 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,46 (t, 3H, J=5Hz), 1,17 (t, 3H, J=5Hz).

#### 5 Ejemplo 22

3-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de etilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 1, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 27. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (s, 2H), 7,09 (s, 1 H), 7,07 (d, 1 H, J=6Hz), 6,81 (d, 1 H, J=6Hz), 5,69 (dd, 1 H, J=4Hz, J=8Hz), 4,04-4,12 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,20 (dd, 1 H, J=4Hz, J=12Hz), 1,44 (t, 3H, J=5Hz), 1,17 (t, 3H, J=5Hz)

#### Ejemplo 23

3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-3-(1-amino-4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

A un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 0,239 g de Intermedio 6, 0,199 g de intermedio 5 y 10 ml de THF seco. La disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente y luego se añadieron 0,26 g de CDI, y se sometió a reflujo durante 3 horas. La disolución se evaporó para eliminar el disolvente. Se añadieron 50 ml de acetato de etilo, y la capa orgánica obtenida se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó para dar 0,379 g de 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-(1-nitro-4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) metil propionato, en forma de un sólido. El sólido se disolvió en 10 ml de acetona, y se añadieron 0,781 g de hidrosulfito de sodio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) y 10 ml de agua. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 10 minutos. Después de enfriar la disolución, se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla se extrajo tres veces, cada una con 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, evaporaron y purificaron por cromatografía en columna para dar 0,079 g de un sólido amarillo. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,08 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,81 (d, 1 H, J=6Hz), 5,65 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 5,30 (brs, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,66 (s, 3H), 3,21 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz).

#### Ejemplo 24

3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(1-amino-4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 23, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 7. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,08 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,81 (d, 1 H, J=6Hz), 5,63 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 5,23 (brs, 2H), 4,10 (q, 2H, J=5Hz), 3,84 (s, 3H), 3,70 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,64 (s, 3H), 3,20 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,45 (t, 3H, J=5Hz).

#### Ejemplo 25

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-3-(1-amino-4,6-dioxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 23, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 10. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,09 (s, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,79 (d, 1 H, J=6Hz), 5,63 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 5,22 (brs, 2H), 4,75-4,79 (m, 1 H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,66(s, 3H), 3,19(dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,58-1,96 (m, 8H).

#### Ejemplo 26

40 3-(3-Metoxi-4-etoxi-fenil)-3-(1-amino-4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 23, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 12. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,05 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,78 (d, 1 H, J=6Hz), 5,63 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 5,23 (brs, 2H), 4,05 (q, 2H, J=5Hz), 3,86 (s, 3H), 3,71 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,67 (s, 3H), 3,18 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,42 (t, 3H, J=5Hz).

#### 45 Ejemplo 27

3-(3-Metoxi-4-propoxi-fenil)-3-(1-amino-4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 23, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 13. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,06 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,79 (d, 1 H, J=6Hz), 5,63 (dd, 1 H, J=5Hz, J=7Hz), 5,21 (brs, 2H), 3,93 (t, 2H, J=5Hz), 3,85 (s, 3H), 3,73 (dd, 1 H, J=7Hz, J=12Hz), 3,65 (s, 3H), 3,18 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,81-1,86 (m, 2H), 1,00 (t, 3H, J=5Hz).

## Ejemplo 28

3-(3-Metoxi-4-benciloxi-fenil)-3-(1-amino-4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 23, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 16. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28-7,41 (m, 5H), 7,08 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,79 (d, 1 H, J=6Hz), 5,62 (dd, 1 H, J=4Hz, J=7Hz), 5,12 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,71 (dd, 1 H, J=7Hz, J=12Hz), 3,64 (s, 3H), 3,17 (dd, 1 H, J=4Hz, J=12Hz).

## Ejemplo 29

2-(1-amino-4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il)-2-fenilacetato de L-metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 23, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 22. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD): δ 7,34-7,50 (m, 5H), 6,92 (s, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 3,80 (s, 3H).

## Ejemplo 30

2-(1-amino-4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il)-2-fenilacetato de D-metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 23, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 23. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD): δ 7,33-7,50 (m, 5H), 6,93 (s, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 3,80 (s, 3H)

## Ejemplo 31

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-3-(1-acetilamino-4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

A un matraz de fondo redondo de 25 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 0,047 g de 3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-3-(1-amino-4,6-dioxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5 (6H)-il) metil propionato, 0,03 g de DMAP y 3 ml de anhídrido acético. La disolución se agitó a 40°C durante 3 horas, se evaporó para eliminar el disolvente y se purificó por cromatografía en columna para dar un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,88 (s, 1 H), 7,27 (d, 1 H, J=5Hz), 7,06 (s, 1 H), 7,02 (d, 1 H, J=5Hz), 6,90 (d, 1 H, J=6Hz), 5,64 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 4,74-4,77 (m, 1 H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,65(s, 3H), 3,16(dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,58-1,97 (m, 8H); MS (m/z): 487 [M+1]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 32

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-3-(1-metilamino-4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

A un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un agitador electromagnético, se le añadieron 0,089 g de 3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-3-(1-amino-4,6-dioxo-4H-tiofeno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il) metil propionato, 0,5 ml de yodometano, 5 ml de metanol anhidro y 5 ml de acetona. La disolución se agitó a 60°C durante 48 horas, se evaporó para eliminar el disolvente y se purificó por cromatografía en columna para dar un sólido blanco. MS (m/z): 457 [M-1]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 33

3-(3-Metoxi-4-etoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionitrilo

A un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 0,066 g del Intermedio 28, 0,046 g del Intermedio 3 y 10 ml de THF seco. La disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y se añadieron 0,06 g de CDI. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas. Luego el disolvente se evaporó y se añadieron 40 ml de acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 0,07 g de un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,85 (s, 2H), 7,06 (s, 1 H), 7,04 (d, 1 H, J=6Hz), 6,83 (d, 1 H, J=6Hz), 5,56 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 4,09 (q, 2H, J=5Hz), 3,85 (s, 3H), 3,81 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,25 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,46 (t, 3H, J=5Hz).

## Ejemplo 34

3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 33, excepto que el Intermedio 28 se sustituyó con el Intermedio 29. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,85 (s, 2H), 7,04-7,08 (m, 2H), 6,83 (t, 1 H, J=6Hz), 5,57 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,26 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz).

## Ejemplo 35

3-(3-Metoxi-4-benciloxi fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 33, excepto que el Intermedio 28 se substituyó con el Intermedio 30. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 (s, 2H), 7,26-7,41 (m, 5H), 7,05 (s, 1 H), 6,98 (d, 1 H, J=6Hz), 6,82 (t, 1 H, J=6Hz), 5,54 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 5,13 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,22 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz); MS (m/z): 441 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 36

3-(3-Etoxi-4-metoxi fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 33, excepto que el Intermedio 28 se substituyó con el Intermedio 31. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 (s, 2H), 7,05 (s, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,82 (d, 1 H, J=6Hz), 5,55 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 4,09 (q, 2H, J=5Hz), 3,84 (s, 3H), 3,80 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,25 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,45 (t, 3H, J=5Hz).

#### Ejemplo 37

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 33, excepto que el Intermedio 28 se substituyó con el Intermedio 32. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86 (s, 2H), 7,07 (s, 1 H), 7,03 (d, 1 H, J=6Hz), 6,81 (t, 1 H, J=6Hz), 5,56 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 4,74-4,78 (m, 1 H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,24 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,60-1,99 (m, 8H).

#### Ejemplo 38

3-(3-Metoxi-4-etoxi-fenil)-3-(1-amino-4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il)propionitrilo

A un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 0,264 g del Intermedio 28, 0,239 g del Intermedio 5 y 10 ml de THF seco. La disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se añadieron 0,3126 g de CDI y se sometió a reflujo durante 6 horas. Luego el disolvente se evaporó y se añadieron 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó para dar 0,415 g de 3-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-3-(1-nitro-4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il)propionitrilo.

El sólido se disolvió en 10 ml de acetona, y se añadieron 0,901 g de hidrosulfito de sodio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) y 10 ml de agua. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 10 minutos. Después de enfriar la disolución, se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla se extrajo tres veces, cada una con 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en columna para dar 0,129 g de un sólido amarillo. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,04 (s, 1 H), 7,02 (d, 1 H, J=5Hz), 6,91 (s, 1 H), 6,82 (d, 1 H, J=6Hz), 5,50 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 5,28 (brs, 2H), 4,07 (q, 2H, J=5Hz), 3,86 (s, 3H), 3,77 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,22 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,44 (t, 3H, J=5Hz).

#### Ejemplo 39

35 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-(1-amino-4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il)propionitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 38, excepto que el Intermedio 28 se substituyó con el Intermedio 29. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,02 (s, 2H), 6,90 (s, 1 H), 6,80 (d, 1 H, J=6Hz), 5,49 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 5,31 (brs, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,22 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz).

#### Ejemplo 40

40 3-(3-Metoxi-4-benciloxi fenil)-3-(1-amino-4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 38, excepto que el Intermedio 28 se substituyó con el Intermedio 30. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28-7,41 (m, 5H), 7,04 (s, 1 H), 6,96 (d, 1 H, J=6Hz), 6,90 (s, 1 H), 6,82 (d, 1 H, J=6Hz), 5,47 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 5,26 (brs, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,20 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz).

#### 45 Ejemplo 41

3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(1-amino-4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 38, excepto que el Intermedio 28 se substituyó con el Intermedio 31. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD): δ 7,05 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,85 (d, 1 H, J=6Hz), 5,49 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 4,09 (q, 2H, J=5Hz), 3,85 (s, 3H), 3,80 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,26 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,46 (t, 3H, J=5Hz).

## Ejemplo 42

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-3-(1-amino-4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionitrilo

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 38, excepto que el Intermedio 28 se sustituyó con el Intermedio 32. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,05 (s, 1 H), 7,01 (d, 1 H, J=6Hz), 6,91 (s, 1 H), 6,81 (t, 1 H, J=6Hz), 5,49 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 5,29 (brs, 2H), 4,74-4,77 (m, 1 H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,22 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,60-1,96 (m, 8H).

## Ejemplo 43

3-(3-Metoxi-4-benciloxi fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionamida

10 A un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se añadieron 0,12 g del Intermedio 33, 0,062 g del Intermedio 3 y 10 ml de DMF seca. La disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 0,07g de CDI, y la mezcla de reacción se dejó reaccionar a 70°C durante 6 horas. Luego se añadieron 100 ml de agua a la disolución, y la disolución se extrajo con 50 ml de CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 0,122 g de un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77 (s, 2H), 7,26-7,41 (m, 5H), 7,10 (s, 1 H), 7,00 (d, 1H, J=6Hz), 6,79 (d, 1H, J=6Hz), 5,72 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 5,65 (s, 1 H), 5,58 (s, 1 H), 5,12 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,67 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,02 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz).

15

## Ejemplo 44

N-metil 3-(3-Metoxi-4-benciloxi fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionamida

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 43, excepto que el Intermedio 33 se sustituyó con el Intermedio 34. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80 (s, 2H), 7,29-7,42 (m, 5H), 7,10 (s, 1 H), 7,00 (d, 1 H, J=6Hz), 6,81 (d, 1H, J=6Hz), 5,73 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 5,12 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,55 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,00 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 2,70 (s, 3H).

## Ejemplo 45

25 N-etil 3-(3-Metoxi-4-benciloxi fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 43, excepto que el Intermedio 33 se sustituyó con el Intermedio 35. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,76 (s, 2H), 7,26-7,41 (m, 5H), 7,10 (s, 1 H), 7,00 (d, 1 H, J=6Hz), 6,79 (d, 1H, J=6Hz), 5,73 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 5,12 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,56 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,15-3,23 (m, 2H), 2,94 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 0,97 (t, 3H, J=6Hz).

## 30 Ejemplo 48

5-(1-(3-Metoxi-4-etoxi-fenil)-3-hidroxiopropil)-5H-tiofeno [3,4-c] pirrol-4,6-diona

35 A un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 0,045 g del Intermedio 38, 0,031 g del Intermedio 3 y 10 ml de THF seco. La disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y se añadieron 0,04 g de CDI. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas. La disolución se evaporó para eliminar el disolvente y se extrajo con 40 ml de CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 0,042 g de un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (s, 2H), 7,12 (s, 1 H), 7,08 (d, 1H, J=6Hz), 6,81 (d, 1H, J=6Hz), 5,47 (dd, 1H, J=5Hz, J=8Hz), 4,07 (q, 2H, J=5Hz), 3,87 (s, 3H), 3,65-3,73 (m, 2H), 2,70-2,79 (m, 1 H), 2,47-2,55 (m, 1H), 1,44 (t, 3H, J=5Hz).

40

## Ejemplo 49

5-(1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-hidroxiopropil)-5H-tiofeno [3,4-c] pirrol-4,6-diona

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 48, excepto que el Intermedio 38 se sustituyó con el Intermedio 39. MS (m/z): 362 [M+1]<sup>+</sup>.

## 45 Ejemplo 50

5-(1-(3-Metoxi-4-benciloxi fenil)-3-oxo-3-(piperidina-1-il) propil)-5H-tiofeno [3,4-c] pirrol-4,6-diona

50 A un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 0,21 g del Intermedio 41, 0,088 g del Intermedio 3 y 10 ml de THF seco. La disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y se añadieron 0,148 g de CDI. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas. La disolución se evaporó para eliminar el disolvente y se extrajo con 70 ml de CHCl<sub>3</sub>. La capa

orgánica resultante se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 0,27 g de un sólido. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,74 (s, 2H), 7,26-7,41 (m, 5H), 7,13 (s, 1 H), 7,03 (d, 1 H, J=6Hz), 6,80 (d, 1 H, J=6Hz), 5,76 (dd, 1 H, J=4Hz, J=8Hz), 5,12 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,41-3,51 (m, 4H), 3,03 (dd, 1 H, J=4Hz, J=12Hz), 1,47-1,60 (m, 6H).

5

## Ejemplo 51

N,N-dimetil 3-(3-Metoxi-4-benciloxi fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionamida.

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 50, excepto que el Intermedio 41 se sustituyó con el Intermedio 42. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,75 (s, 2H), 7,27-7,42 (m, 5H), 7,14 (s, 1 H), 7,04 (d, 1 H, J=6Hz), 6,81 (d, 1 H, J=6Hz), 5,77 (dd, 1 H, J=4Hz, J=8Hz), 5,13 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,03 (s, 3H), 3,00 (dd, 1 H, J=4Hz, J=12Hz), 2,90 (s, 3H).

10

## Ejemplo 52

N,N-dietil 3-(3-Metoxi-4-benciloxi fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 50, excepto que el Intermedio 41 se sustituyó con el Intermedio 43. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,75 (s, 2H), 7,27-7,42 (m, 5H), 7,14 (s, 1 H), 7,04 (d, 1 H, J=6Hz), 6,81 (d, 1 H, J=6Hz), 5,80 (dd, 1 H, J=5Hz, J=8Hz), 5,13 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,26-3,37 (m, 4H), 3,01 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,17 (t, 3H, J=6Hz), 1,02 (t, 3H, J=6Hz).

15

## Ejemplo 54

5-(1-(3-Metoxi-4-benciloxi fenil)-3-dimetilamino-propil)-5H-tiofeno [3,4-c] pirrol-4,6-diona

A un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 0,076 g del Intermedio 47, 0,038 g del Intermedio 3 y 10 ml de THF seco. La disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 0,095 g de CDI, y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 6 horas. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 0,047 g de un sólido. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,76 (s, 2H), 7,26-7,43 (m, 5H), 7,15 (s, 1 H), 7,02 (d, 1 H, J=3Hz), 6,81 (d, 1 H, J=4Hz), 5,28 (dd, 1 H, J=3Hz, J=4Hz), 5,12 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,63-2,74 (m, 1 H), 2,35-2,41 (m, 1 H), 2,20-2,31 (m, 8H); MS (m/z): 451 [M+1]<sup>+</sup>.

20

25

## Ejemplo 55

5-(1-(3-Metoxi-4-benciloxi fenil)-3-dietilamino-propil)-5H-tiofeno [3,4-c] pirrol-4,6-diona

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 54, excepto que el Intermedio 47 se sustituyó con el Intermedio 48. MS (m/z): 479 [M+1]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 59

3-(3-Metoxi-4-etoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il)-N-hidroxi propionamida

A un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 0,375 g de ácido 3-(3-metoxi-4-etoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propiónico, 0,149 g de BTOH y 10 ml de THF seco. La disolución se enfrió en un baño de hielo y se añadieron 0,227 g de DCC. La disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se eliminó la ciclohexil urea por filtración para obtener un filtrado. Se disolvieron 0,139 g de hidrocloreuro de hidroxilamina y 0,252 g de NaHCO<sub>3</sub> en 5 ml de agua, y la disolución resultante se añadió al filtrado anteriormente mencionado. La mezcla se agitó durante 5 minutos, y se evaporó el THF. Se añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar el valor de pH a 4. Luego la disolución se extrajo con 70 ml de CHCl<sub>3</sub>, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 0,09 g de un sólido blanco. MS (m/z): 389 [M-1]<sup>+</sup>.

35

40

## Ejemplo 60

3-(3-Metoxi-4-etoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 59, excepto que el hidrocloreuro de hidroxilamina se sustituyó con hidrato de hidrazina. MS (m/z): 779 [2M+1]<sup>+</sup>.

45

## Ejemplo 61

5-(1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-metoxi-propil)-5H-tiofeno [3,4-c] pirrol-4,6-diona

5 A un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 0,085 g del Intermedio 52, 0,055 g del Intermedio 3 y 10 ml de THF seco. La disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se añadió 0,1 g de CDI. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se extrajo con 40 ml de acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar un sólido. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77 (s, 2H), 7,14 (s, 1 H), 7,08 (d, 1 H, J=6Hz), 6,81 (d, 1 H, J=6Hz), 5,40 (dd, 1 H, J=5Hz, J=11 Hz), 4,11 (q, 2H, J=5Hz), 3,84 (s, 3H), 3,91 (t, 2H, J=5Hz), 3,27 (s, 3H), 2,76 (dd, 1 H, J=5Hz, J=11 Hz), 2,52 (dd, 1 H, J=5Hz, J=11 Hz), 1,45 (t, 3H, J=5Hz).

#### 10 Ejemplo 62

3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(4-oxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

15 A un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con un agitador electromagnético y un tubo de secado, se le añadieron 0,506 g de Intermedio 7, 0,324 g de Intermedio 55, 0,414 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 10 ml de DMF seca. La disolución se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y luego se añadieron 50 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 0,335 g de producto de tipo aceite.

20 El producto se disolvió en 6 ml de DCM y 2 ml de TFA, y la disolución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en 8 ml de DCM seco. El valor de pH se ajustó a 9 con TEA seca. A la disolución se le añadieron 0,338 g de DCC. La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se eliminó la ciclohexil urea por filtración, y el disolvente se evaporó. Luego se añadieron 50 ml de acetato de etilo al residuo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua, ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar 0,203 g de un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70 (d, 1 H, J=1 Hz), 7,02 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,89 (d, 1 H, J=6Hz), 6,83 (d, 1 H, J=6Hz), 5,85 (t, 1 H, J=6Hz), 4,26 (d, 1 H, J=12Hz), 4,03-4,09 (m, 2H), 3,95 (d, 1 H, J=12Hz), 3,85 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,17 (dd, 1 H, J=7Hz, J=12Hz), 3,08 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,44 (t, 3H, J=5Hz); MS (m/z): 376 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 25 Ejemplo 63

3-(3-Metoxi-4-etoxi-fenil)-3-(4-oxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 62, excepto que el Intermedio 7 se sustituyó con el Intermedio 12. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72 (d, 1 H, J=2Hz), 7,02 (t, 1 H, J=1Hz), 6,81-6,91 (m, 3H), 5,85 (dd, 1 H, J=6Hz, J=7Hz), 4,26 (d, 1 H, J=12Hz), 4,08 (q, 2H, J=5Hz), 3,95 (d, 1 H, J=12Hz), 3,84 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,17 (dd, 1 H, J=7Hz, J=12Hz), 3,07 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,45 (t, 3H, J=5Hz); MS (m/z): 376 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 64

3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(4-oxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionitrilo

35 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 62, excepto que el Intermedio 7 se sustituyó con el Intermedio 31. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (d, 1 H, J=2Hz), 7,04 (d, 1 H, J=1Hz), 6,83-6,96 (m, 3H), 5,64 (t, 1 H, J=5Hz), 4,32 (d, 1 H, J=12Hz), 4,07 (q, 2H, J=5Hz), 3,95 (d, 1 H, J=12Hz), 3,88 (s, 3H), 3,20 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 3,14 (dd, 1 H, J=3Hz, J=10Hz), 1,45 (t, 3H, J=5Hz); MS (m/z): 365 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 65

40 3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-3-(4-oxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionitrilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 62, excepto que el Intermedio 7 se sustituyó con el Intermedio 32. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (d, 1 H, J=2Hz), 7,05 (d, 1 H, J=1Hz), 6,94 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,86 (d, 1 H, J=5Hz), 5,64 (t, 1 H, J=5Hz), 4,73-4,77 (m, 2H), 4,33 (d, 1 H, J=12Hz), 3,96 (d, 1 H, J=12Hz), 3,85 (s, 3H), 3,20 (dd, 1 H, J=8Hz, J=12Hz), 3,16 (dd, 1 H, J=5Hz, J=12Hz), 1,58-1,89 (m, 8H); MS (m/z): 381 [M-1]<sup>+</sup>.

#### 45 Ejemplo 66

3-(3-Metoxi-4-etoxi-fenil)-3-(4-oxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionitrilo

50 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 62, excepto que el Intermedio 7 se sustituyó con el Intermedio 28. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77 (d, 1 H, J=2Hz), 7,04 (dt, 1 H, J=1 Hz), 6,84-6,96 (m, 3H), 5,64 (t, 1 H, J=5Hz), 4,32 (d, 1 H, J=12Hz), 4,09 (q, 2H, J=5Hz), 3,95 (d, 1 H, J=12Hz), 3,84 (s, 3H), 3,13-3,21 (m, 2H), 1,46 (t, 3H, J=5Hz); MS (m/z): 343 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 67

Sulfóxido de 3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il)propil-metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 23, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 57. MS (m/z): 408 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 68

- 5 Éter metílico de 3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionaldehído oxima

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 23, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 61. MS (m/z): 389[M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 69

3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) butan-2-ol

- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 23, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 64. MS (m/z): 376 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 70

3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) butan-2-ona

- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 23, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 65. MS (m/z): 374 [M+1]<sup>+</sup>.

Ejemplo 71

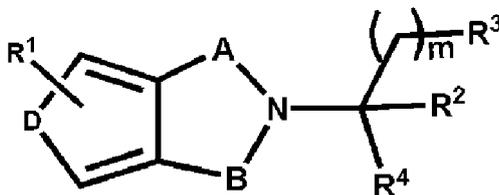
3-(4-Piridil)-3-(4,6-dioxo-4H-tiofeno [3,4-c] pirrol-5 (6H)-il) propionato de metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el método del Ejemplo 23, excepto que el Intermedio 6 se sustituyó con el Intermedio 66.

20

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de Fórmula (I) o su sal o hidrato farmacéuticamente aceptable,



(I)

en donde

5 uno de A y B representa CO, y el otro de A y B representa CO o CH<sub>2</sub>;

D representa S;

R<sup>1</sup> representa H, o uno o dos casos iguales o diferentes de F, Br, alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, OH, O-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, NO<sub>2</sub>, NHC(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>) o N(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

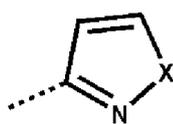
R<sup>2</sup> en cada caso representa F, CF<sub>3</sub>, H o alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>;

10 R<sup>3</sup> en cada caso representa F, Cl, OH, CH(OH)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, O-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, NHC(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, C(O)O-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NH(O-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>), C(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, S(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, SO<sub>2</sub>-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, SO<sub>2</sub>NH-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, NHSO<sub>2</sub>-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, O<sub>2</sub>C-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, NHC(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, CN, CH=NOH, CH=N(O-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>), C(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)=NOH, C(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)=N(O-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>), CH=NCN, CH=NC(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, CH=C(CN)<sub>2</sub>, CH=CHNO<sub>2</sub>, C(=NH)NH(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>), C(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)=NCN, C(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)=NC(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, C(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)=C(CN)<sub>2</sub> o C(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)=CHNO<sub>2</sub>;

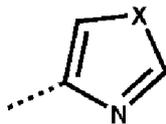
R<sup>4</sup> representa H, alquilhidrocarbilo C<sub>1-8</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar-R<sup>5</sup>;

20 R<sup>5</sup> representa H, 1 a 4 F iguales o diferentes, CF<sub>3</sub>, CN, Cl, alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, OH, O-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, NHC(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, C(O)O-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, OOC-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>), C(O)N(alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, S(O)-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, SO<sub>2</sub>-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, O<sub>2</sub>C-alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>, E o W-(CH<sub>2</sub>)<sub>l</sub>;

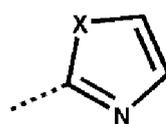
25 Ar y E independientemente representan un anillo hidrocarbonado de 4 a 8 miembros seleccionado entre ciclopentano, ciclohexano o un heterociclilo de Fórmula (VI), en donde G representa O, S o NR<sup>6</sup>; Y representa 1,2-etilideno, 1,3-propilideno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, 1,6-hexilideno, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>CH<sub>2</sub>, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> independientemente representan H o alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>; o Ar y E independientemente representan un anillo aromático que contiene 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre fenilo, naftilo, piridilo, pirimidinilo, tiofeno, furilo, indolilo, isoindolilo, benzotiofenilo, benzofurilo o un compuesto de Fórmula (III), Fórmula (IV) o Fórmula (V), en donde X representa O o S;



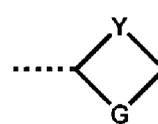
(III)



(IV)



(V)



(VI)

W representa O, S, NH o CH<sub>2</sub>;

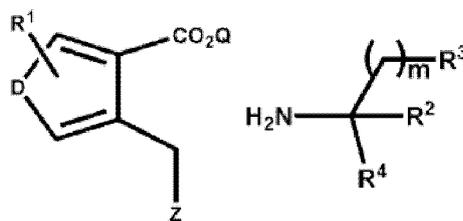
l representa 0, 1, 2, 3 o 4;

35 m representa 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

n representa 0, 1, 2, 3 o 4; y

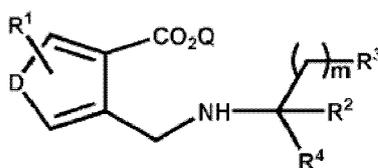
alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub> y alquilhidrocarbilo C<sub>1-8</sub> .independientemente representan un alquilhidrocarbilo de cadena lineal o ramificada, y opcionalmente sustituido con F, CN, OH, COOH, C(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(NH)NH<sub>2</sub>, OR<sup>8</sup> o SR<sup>9</sup>, en donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> independientemente representan H o alquilhidrocarbilo C<sub>1-4</sub>.

- 2 El compuesto según la reivindicación 1, en el que W representa O.
- 5 3 El compuesto según la reivindicación 1, en el que l y n independientemente representan 0, 1 o 2.
- 4 El compuesto según la reivindicación 1, en el que m representa 1, 2 o 3.
- 5 El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> representa H, F, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>3</sub>, OH o OCH<sub>3</sub>.
- 6 El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> representa H, F o CH<sub>3</sub>.
- 10 7 El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> representa F, OH, CH(OH)CH<sub>3</sub>, CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, COOCH<sub>3</sub>, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S(O)CH<sub>3</sub>, S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHCH<sub>3</sub>, C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NEt<sub>2</sub>, C(O)-1-piperidina, C(O)NHOH, C(O)NH(OMe), C(O)NH(OEt), CN, CH=NOH, CH=NOMe, CH=NOEt o CH=NCN.
- 15 8 El compuesto según la reivindicación 1, en el que Ar y E independientemente representan fenilo, naftalilo, piridilo, pirimidinilo, tiofeno, furilo, indolilo, isoindolilo, benzo-tiofeno o benzofurilo.
- 9 El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>5</sup> representa H, o entre 1 y 4 iguales o diferentes en cada caso de F, Cl, metilo, etilo, trifluorometilo, OH, OCH<sub>3</sub>, etoxi, isopropoxi, propoxi, butoxi, ciclopentiloxi, benciloxi, NHC(O)Me, NH<sub>2</sub>, metilamino, etilamino, dimetilamino, CN, COOCH<sub>3</sub>, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OOCCH<sub>3</sub>, OOCCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHCH<sub>3</sub>, C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.
- 20 10 Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, una enfermedad infecciosa, una enfermedad inmunitaria o un tumor maligno, tal como choque septicémico, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome septicémico, lesión por reperfusión post-isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de trasplante inmunitario, cáncer, enfermedad autoinmunitaria, infección oportunista en sida, eritema nudoso leproso, lupus eritematoso, lupus eritematoso resistente, síndrome de Behcet, ileítis regional, síndrome mielodisplásico, artritis reumatoidea, hepatitis, nefritis, espondilitis reumatoidea, mieloma múltiple, tumor de tiroides, cáncer de riñón, cáncer de próstata, linfoma, leucemia, cáncer de hígado, glioma cerebral, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de estómago y cáncer de mama.
- 25 11 Un método para preparar un compuesto según la reivindicación 1, en donde A representa CO, y B representa CH<sub>2</sub>; donde el método comprende las etapas de:
- 30 (1) poner en contacto un compuesto de Fórmula (VII) con un compuesto de Fórmula (IX) para obtener un compuesto de Fórmula (X),



(VII)

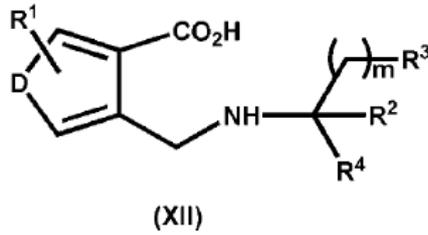
(IX)



(X)

- 35 en donde la definición de D, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y m es la misma que aquella para la Fórmula (I) de la reivindicación 1, Z representa Cl, Br, I, Ms o Ts; y Q representa metilo o terc-butilo;

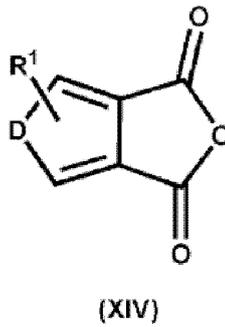
- (2) hidrolizar el compuesto de Fórmula (X) para obtener un ácido correspondiente de Fórmula (XII)



y

- 5 (3) deshidratar y ciclar el compuesto de Fórmula (XII) para obtener el compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1.

- 12 Un método para preparar el compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde A y B independientemente representan CO, donde el método comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (XIV) con un compuesto de Fórmula (IX) para obtener un compuesto intermedio, y luego deshidratar y ciclar el compuesto intermedio para dar el compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde las definiciones de D y R<sup>1</sup> son iguales que aquella para la Fórmula (I) de la reivindicación 1.
- 10



- 13 La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 10, en la que la composición comprende además un vehículo, excipiente, carga, disolvente, diluyente, colorante o adhesivo farmacéuticamente aceptable, y donde el modo de administración del compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre administración gastrointestinal, administración oral, inyección intravenosa, inyección intraperitoneal, inyección dérmica, inyección intramuscular, administración intranasal, administración intraocular, administración por inhalación, administración rectal, administración por el aparato reproductor o absorción percutánea.
- 15