

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 832**

51 Int. Cl.:

**C07D 333/52** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/357** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2012 PCT/US2012/039087**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12166458**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2012 E 12725227 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 2714675**

54 Título: **Inhibidores a base de 4H-tieno[3,2-c]-cromeno de pectina acetilesterasa de notum y métodos de utilización de los mismos**

30 Prioridad:

**27.05.2011 US 201161490839 P**

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

**06.06.2019**

73 Titular/es:

**LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
8800 Technology Forest Place  
The Woodlands, TX 77381, US**

72 Inventor/es:

**BARBOSA, JOSEPH;  
CARSON, KENNETH GORDON;  
GARDYAN, MICHAEL WALTER;  
HEALY, JASON PATRICK;  
HAN, QIANG;  
MABON, ROSS;  
PRAVEEN, PABBA;  
TARVER, JAMES JR.;  
TERRANOVA, KRISTEN M.;  
TUNOORI, ASHOK y  
XU, XIAOLIAN**

74 Agente/Representante:

**SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro**

ES 2 715 832 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

Inhibidores a base de 4H-tieno[3,2-c]-cromeno de pectina acetilesterasa de notum y métodos de utilización de los mismos

5 La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional de patente US nº 61/490.839, presentada el 27 de mayo de 2011.

10 **1. Campo de la invención**

La presente invención se refiere a inhibidores de molécula pequeña de pectina acetilesterasa de notum, a composiciones que los comprenden y a métodos de utilización de los mismos.

15 **2. Antecedentes de la invención**

20 La salud ósea depende de las actividades coordinadas de los osteoblastos formadores de hueso y los osteoclastos reabsorbedores de hueso. "Bone turnover reflects a balance between these anabolic and catabolic cellular functions and ensures that the mature skeleton can repair itself when damaged and sustain its endocrine function by release of minerals such as calcium and phosphorous into the circulation." Allen, J.G. et al., J. Med. Chem., 53 (10 de junio, 2010), páginas 4332 a 4353, 4332. Muchos estados de enfermedad alteran este equilibrio, resultando en una masa ósea incrementada o reducida o en cambios en la calidad ósea. La pérdida gradual de densidad mineral ósea se conoce como osteopenia; la pérdida severa de hueso se conoce como osteoporosis. *Id.*

25 El estándar de cuidado actual para el tratamiento y prevención de la osteoporosis utiliza la clase bisfosfonato de antiresortivos de molécula pequeña orales. *Id.* en 4333. Los complementos de ácido zoledrónico, raloxifeno, calcio y vitamina D también se utilizan típicamente en el tratamiento de la osteoporosis. *Id.* Aunque los agentes antiresortivos pueden ayudar a prevenir la pérdida ósea, los agentes anabólicos "son capaces de incrementar la masa ósea en un mayor grado ... y también poseen la capacidad de mejorar la calidad ósea e incrementar la resistencia ósea". Guo, H., et al., J. Med. Chem., 53 (25 de febrero, 2010), páginas 1819 a 1829, 1819. En los Estados Unidos, la PTH humana es el único agente anabólico aprobado por la FDA. *Id.*; Allen en 4333. "Debido a la escasez de agentes anabólicos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis, existe una necesidad urgente de desarrollo de compuestos de molécula pequeña para tratar esta enfermedad que resulten no tóxicos, económicos y fáciles de administrar". Guo, en 1819.

35 "Aunque el desarrollo de agentes farmacológicos que estimulan la formación de hueso se encuentra menos avanzada que las terapias antiresortivas, se conocen varias rutas para facilitar la función de los osteoblastos". Allen en 4338. Entre estas rutas se incluyen las proteínas morfogénicas óseas, el factor  $\beta$  de crecimiento transformante, la hormona paratiroidea, el factor de crecimiento similar a la insulina, el factor de crecimiento fibroblástico y la señalización de sitio de integración de MMTV de tipo wingless (WNT). *Id.* Guo y colaboradores han informado recientemente resultados referidos a la primera de estas rutas. Guo, *supra*. En particular, han informado de que determinados compuestos benzotiofeno y benzofurano sustituidos potencian la expresión de la proteína morfogénica ósea 2 en ratones y ratas. Dos de los compuestos se informa que estimulan la formación de hueso y la restauración de la conectividad trabecular in vivo. *Id.* en 1819.

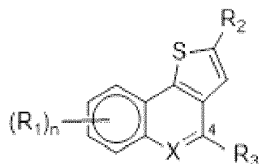
45 Otra de estas rutas es la ruta WNT, que está implicada en una diversidad de procesos del desarrollo y regenerativos. Allen en 4340. Sin embargo, la ruta es compleja y sigue desconociéndose mucho de ella y sobre cómo sus componentes afectan al hueso. Por ejemplo, se ha sugerido que LRP-5, las mutaciones del cual se asocian a una masa ósea incrementada en el ser humano, y la  $\beta$ -catenina, a través de la cual se produce la señalización WNT canónica, "podrían no estar asociados directamente mediante señalización WNT al control de la masa ósea". *Id.*

50 Un análisis reciente de datos de expresión génica ha conducido a la identificación de nuevas dianas de la señalización WNT. Ver, p.ej., Torisu, Y., et al., Cancer Sci., 99(6):1139-1146, 1143 (2008). Una de tales dianas es la pectina acetilesterasa de notum, también conocida como NOTUM y LOC (174111).

55 El documento nº WO 00/54769 se refiere a inhibidores de las cisteína y serina proteasas y a métodos de tratamiento de enfermedades mediante la modificación de la actividad de tales proteasas. Los inhibidores del documento nº WO 00/54769 son inhibidores anulares de 1,3-dioxepín-5-ona proteasa de 7 miembros.

60 **3. Descripción resumida de la invención**

La presente invención comprende compuestos de fórmula:



5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en la que:

X es S, S(O), o S(O)<sub>2</sub>;

cada R<sub>1</sub> es, independientemente, R<sub>1A</sub> o alquilo o heteroalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R<sub>1A</sub>;

10 cada R<sub>1A</sub> es, independientemente, alcoxilo, amido, amino, carbamida, carboxilo, ciano, halo, hidroxilo, nitro, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo o tio;  
n es 0-4;

R<sub>2</sub> es -C(O)R<sub>2A</sub> o cicloalquilo de 5 o 6 elementos o heterociclo sustituido opcionalmente con uno o más R<sub>2B</sub>;

R<sub>2A</sub> es -OR<sub>2C</sub>, -N(R<sub>2C</sub>)<sub>2</sub>, -C(R<sub>2C</sub>)<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, -C(R<sub>2C</sub>)<sub>2</sub>OR<sub>2C</sub>, -C(R<sub>2C</sub>)<sub>2</sub>CN, o arilo o heterociclo de 5 o 6 elementos sustituido  
opcionalmente con uno o más R<sub>2B</sub>;

15 cada R<sub>2B</sub> es, independientemente, alcoxilo, amido, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, halo, hidroxilo, nitro, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo o tio;

cada R<sub>2C</sub> es, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo, heteroalquilo o heterociclo de 5 o 6 elementos;

y R<sub>3</sub> es H, alquilo C<sub>1-2</sub> o cicloalquilo.

20 La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que comprende los compuestos dados a conocer en la presente memoria y se refiere a métodos de utilización de los mismos.

La presente invención se refiere además a métodos de inhibición de NOTUM, a métodos de estimulación de la formación de hueso endocortical y a métodos de tratamiento, control y prevención de enfermedades y trastornos  
25 asociados a la pérdida ósea, tales como la osteoporosis.

#### 4. Breve descripción de las figuras

Determinados aspectos de la invención podrán entenderse en referencia a las figuras adjuntas.

30 La figura 1 proporciona una representación gráfica de las diferencias entre los grosores corticales de diversos sitios óseos en ratones con inactivación homocigótica NOTUM ("HOM") y los de sus compañeros de camada de tipo salvaje ("WT").

La figura 2 proporciona una representación gráfica de un incremento de los grosores de hueso cortical observados en ratones con inactivación génica tanto homocigóticos como heterocigóticos ("HET") para NOTUM en  
35 comparación con sus compañeros de camada de tipo salvaje.

La figura 3 proporciona una representación gráfica de los resultados obtenidos de ensayos de resistencia a la rotura del fémur y de compresión espinal realizados en huesos de ratones con inactivación génica homocigóticos y heterocigóticos para NOTUM macho y sus compañeros de camada de tipo salvaje.

40 La figura 4 proporciona una representación gráfica de los resultados obtenidos de ensayos de resistencia a la rotura del fémur y de compresión espinal realizados en huesos de ratones con inactivación génica homocigóticos y heterocigóticos para NOTUM macho y sus compañeros de camada de tipo salvaje.

La figura 5 muestra los efectos de la administración de ácido 6,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico sobre el grosor cortical de la diáfisis media femoral de los ratones.

45 La figura 6 muestra los efectos de la administración de ácido 5,5-dióxido de 4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico sobre el grosor cortical de la diáfisis media femoral de los ratones.

La figura 7 muestra los efectos de la administración de ácido 6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico sobre el grosor cortical de la diáfisis media femoral de los ratones.

#### 5. Descripción detallada de la invención

50 La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que la inhibición de NOTUM puede afectar a la formación ósea endocortical. Aspectos particulares de la invención se basan en estudios con ratones que no presentan un gen NOTUM funcional ("ratones con inactivación génica"), en el descubrimiento de compuestos que inhiben NOTUM y en el descubrimiento de que tales compuestos pueden utilizarse para estimular la formación de hueso  
55 cortical en ratones y ratas.

##### 5.1. Definiciones

60 A menos que se indique lo contrario, el término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclico C<sub>2-20</sub> (p.ej., C<sub>2-10</sub>, C<sub>2-4</sub>) que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Entre las fracciones alqueno representativas se incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-

1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y 3-decenilo.

5 A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclico  $C_{1-20}$  (p.ej.,  $C_{1-10}$ ,  $C_{1-4}$ ). Las fracciones alquilo  $C_{1-4}$  se denominan "alquilo inferior". Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Las fracciones cicloalquilo pueden ser monocíclicos o multicíclicos, y entre los ejemplos se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Los ejemplos adicionales de fracciones alquilo presentan partes lineales, ramificadas y/o cíclicas (p.ej., 1-etil-4-metil-ciclohexilo). El término "alquilo" incluye hidrocarburos saturados, así como grupos alqueno y alquino.

A menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Entre los ejemplos de grupos alcoxi se incluyen  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-O(CH_2)_2CH_3$ ,  $-O(CH_2)_3CH_3$ ,  $-O(CH_2)_4CH_3$  y  $-O(CH_2)_5CH_3$ .

15 A menos que se indique lo contrario, el término "alquino" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclico  $C_{2-20}$  (p.ej.,  $C_{2-10}$ ,  $C_{2-4}$ ) que contiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono. Entre los grupos alquino representativos se incluyen acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 3-metil-1-butino, 4-pentino, 1-hexino, 2-hexino, 5-hexino, 1-heptino, 2-heptino, 6-heptino, 1-octino, 2-octino, 7-octino, 1-nonino, 2-nonino, 8-nonino, 1-decino, 2-decino y 9-decino.

20 A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" se refiere a un anillo o sistema de anillos  $C_{6-12}$  aromático o parcialmente aromático compuesto de átomos de carbono e hidrógeno. Un grupo arilo puede comprender múltiples anillos unidos o fusionados entre sí. Entre los ejemplos de fracciones arilo se incluyen antraceno, azuleno, bifenilo, fluoreno, indano, indenilo, naftilo, fenantreno, fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno y toliolo.

25 A menos que se indique lo contrario, los términos "halógeno" y "halo" comprenden flúor, cloro, bromo y yodo.

30 A menos que se indique lo contrario, el término "heteroalquilo" se refiere a una fracción alquilo (p.ej., lineal, ramificada o cíclica) en la que por lo menos uno de sus átomos de carbono ha sido sustituido por un heteroátomo (p.ej., N, O o S).

35 A menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo arilo en el que por lo menos uno de sus átomos de carbono ha sido sustituido por un heteroátomo (por ejemplo, N, O o S). Entre los ejemplos se incluyen acridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoquinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo y triazinilo.

40 A menos que se indique lo contrario, el término "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos monocíclico o policíclico de 5 a 12 miembros (p.ej., de 5 o 6 miembros) que comprende carbono, hidrógeno y por lo menos un heteroátomo (p.ej., N, O o S). Un heterociclo puede comprender múltiples anillos (es decir dos o más) fusionados o unidos entre sí. Los heterociclos incluyen heteroarilos. Entre los ejemplos se incluyen benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cinolinilo, furanilo, hidantoinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirano y valerolactamilo.

45 A menos que se indique lo contrario, el término "hidrógeno" o "H" comprende tanto hidrógeno como deuterio. De esta manera, una estructura química genérica (p.ej., 'markush') que comprende átomos de hidrógeno debe interpretarse que comprende sus equivalentes deuterados.

50 A menos que se indique lo contrario, los términos "controla", "controlando" y "control" comprenden la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificado, o de uno o más de sus síntomas, en un paciente que ya ha sufrido la enfermedad o trastorno, y/o al alargamiento del tiempo durante el que un paciente que ha sufrido la enfermedad o trastorno sigue en remisión. Los términos comprenden modular el umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad o trastorno, o modificar el modo en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

55 A menos que se indique lo contrario, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Entre las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas se incluyen sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc, o sales orgánicas preparadas a partir de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Entre los ácidos no tóxicos adecuados se incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos tales como los ácidos acético, algínico, antranílico, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico. Entre los ácidos no tóxicos específicos se incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico.

Entre los ejemplos de sales específicas se incluyen, de esta manera, las sales hidrocloreto y mesilato. Otras son bien conocidas de la técnica. Ver, p.ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19a ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1995).

5 A menos que se indique lo contrario, los términos “prevenir”, “previniendo” y “prevención” contemplan una acción que se produce antes de que el paciente empiece a sufrir la enfermedad o trastorno especificado, que inhibe o reduce la severidad de la enfermedad o trastorno, o de uno o más de sus síntomas. Los términos comprenden la profilaxis.

10 A menos que se indique lo contrario, una “cantidad profilácticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o condición, o uno o más síntomas asociados a la enfermedad o condición, o para prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. La expresión “cantidad profilácticamente eficaz” puede comprender una cantidad que mejora la profilaxis global o que potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

15 A menos que se indique lo contrario, el término “sustituido”, al utilizarlo para describir una estructura o fracción química, se refiere a un derivado de dicha estructura o fracción en la que uno o más de sus átomos de hidrógeno se ha sustituido con un átomo, fracción química o grupo funcional, tal como, aunque sin limitación, un alcohol, aldehído, alcoxi, alcanoiloxi, alcoxicarbonilo, alquenoilo, alquilo (por ejemplo metilo, etilo, propilo y t-butilo), alquinilo, alquilcarboniloxi (-OC(O)alquilo), amida (-C(O)NH-alquilo- o -alquil-NHC(O)alquilo), amidinilo (-C(NH)NH-alquilo o -C(NR)NH<sub>2</sub>), amina (primaria, secundaria y terciaria, tal como alquilamino, arilamino, arilalquilamino), aroilo, arilo, ariloxi, azo, carbamoilo (-NHC(O)O-alquilo- o -OC(O)NH-alquilo), carbamilo (por ejemplo CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo y CONH-arilo), carbonilo, carboxilo, ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico, ciano, éster, epóxido, éter (por ejemplo metoxi y etoxi), guanidino, halo, haloalquilo (por ejemplo -CCl<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), heteroalquilo, hemiacetal, imina (primaria y secundaria), isocianato, isotiocianato, cetona, nitrilo, nitro, oxígeno (es decir, para proporcionar un grupo oxo), fosfodiéster, sulfuro, sulfonamido (por ejemplo SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), sulfona, sulfonilo (incluyendo alquilsulfonilo, arilsulfonilo y arilalquilsulfonilo), sulfóxido, tiol (por ejemplo sulfhidrilo y tioéter) y urea (-NHCONH-alquilo). En una realización particular, el término sustituido se refiere a un derivado de dicha estructura o fracción en la que se sustituye uno o más de sus átomos de hidrógeno se sustituye con alcohol, alcoxi, alquilo (p.ej., metilo, etilo, propilo y t-butilo), amida (-C(O)NH-alquilo o alquil-NHC(O)alquilo), amidinilo (-C(NH)NH-alquilo o -C(NR)NH<sub>2</sub>), amina (primaria, secundaria y terciaria, tal como alquilamino, arilamino y arilalquilamino), arilo, carbamoilo (-NHC(O)O-alquilo o -OC(O)NH-alquilo), carbamilo (p.ej., CONH<sub>2</sub>, así como CONH-alquilo y CONH-arilo), halo, haloalquilo (p.ej., -CCl<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> y -C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), heteroalquilo, imina (primaria y secundaria), isocianato, isotiocianato, tiol (p.ej., sulfhidrilo y tioéter) o urea (-NHCONH-alquilo).

35 A menos que se indique lo contrario, una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de una enfermedad o condición, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados a la enfermedad o condición. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto es una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de la enfermedad o condición. La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” comprende una cantidad que mejora globalmente la terapia, reduce o evita los síntomas o causas de una enfermedad o condición, o potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

45 A menos que se indique lo contrario, las expresiones “trata”, “que trata” y “tratamiento” contemplan una acción que se produce mientras un paciente sufre una enfermedad o trastorno especificado, reduciendo la severidad de la enfermedad o trastorno, o uno o más de sus síntomas, o retrasando o enlenteciendo el avance de la enfermedad o trastorno.

50 A menos que se indique lo contrario, el término “incluye” presenta el mismo significado que “incluye, aunque sin limitación”, y el término “incluye” presenta el mismo significado que “incluye, pero no se encuentra limitado a”. De manera similar, la expresión “tal como” presenta el mismo significado que la expresión “tal como, pero no limitado a”.

55 A menos que se indique lo contrario, uno o más adjetivos inmediatamente antes de una serie de sustantivos deben interpretarse como aplicados a cada uno de los sustantivos. Por ejemplo, la expresión “alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido” presenta el mismo significado que “alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido”.

60 Debe indicarse que en la presente memoria puede hacerse referencia a una fracción química que forma parte de un compuesto de mayor tamaño utilizando un nombre asignado comúnmente para el grupo en forma de molécula individual, o un nombre asignado comúnmente al radical del mismo. Por ejemplo, a los términos “piridina” y “piridilo” se les asigna el mismo significado en el caso de que se utilicen para referirse a un grupo unido a otros grupos químicos. De esta manera, las dos expresiones “XOH, en el que X es piridilo” y “XOH, en el que X es piridina” presentan el mismo significado, y comprenden los compuestos piridín-2-ol, piridín-3-ol y piridín-4-ol.

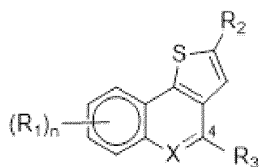
65 También debe indicarse que, en el caso de que la estereoquímica de una estructura o de una parte de una estructura no se encuentre indicada mediante, por ejemplo, negrita o líneas discontinuas, la estructura o la parte de la estructura

debe interpretarse que comprende la totalidad de los estereoisómeros de la misma. De manera similar, los nombres de los compuestos con uno o más centros quirales que no especifican la estereoquímica de dichos centros comprenden estereoisómeros puros y mezclas de los mismos. Además, cualquier átomo mostrado en un dibujo con valencias no satisfechas se considera que se encuentra unido a suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las

5 valencias. Además, los enlaces químicos ilustrados con una línea continua paralela a una línea discontinua comprenden enlaces tanto sencillos como dobles (por ejemplo, aromáticos), en el caso de que lo permitan las valencias. La presente invención comprende tautómeros y solvatos (p.ej., hidratos) de los compuestos dados a conocer en la presente memoria.

10 5.2. Compuestos de la invención

La presente invención comprende compuestos y se refiere a métodos de utilización de compuestos, de fórmula:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es S, S(O), o S(O)<sub>2</sub>;

cada R<sub>1</sub> es, independientemente, R<sub>1A</sub> o alquilo o heteroalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R<sub>1A</sub>;

20 cada R<sub>1A</sub> es, independientemente, alcoxilo, amido, amino, carbamida, carboxilo, ciano, halo, hidroxilo, nitro, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo o tio;

n es 0-4;

R<sub>2</sub> es -C(O)R<sub>2A</sub> o cicloalquilo de 5 o 6 elementos o heterociclo sustituido opcionalmente con uno o más R<sub>2B</sub>;

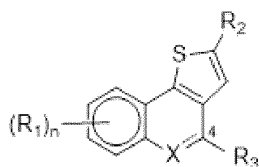
25 R<sub>2A</sub> es -OR<sub>2C</sub>, -N(R<sub>2C</sub>)<sub>2</sub>, -C(R<sub>2C</sub>)<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, -C(R<sub>2C</sub>)<sub>2</sub>OR<sub>2C</sub>, -C(R<sub>2C</sub>)<sub>2</sub>CN, o arilo o heterociclo de 5 o 6 elementos sustituido opcionalmente con uno o más R<sub>2B</sub>;

cada R<sub>2B</sub> es, independientemente, alcoxilo, amido, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, halo, hidroxilo, nitro, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo o tio;

cada R<sub>2C</sub> es, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo, heteroalquilo o heterociclo de 5 o 6 elementos;

30 y R<sub>3</sub> es H, alquilo C<sub>1-2</sub> o cicloalquilo.

Realizaciones particulares de la invención comprenden compuestos de fórmula:



35 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que: X es S, S(O), o S(O)<sub>2</sub>; cada R<sub>1</sub> es, independientemente, R<sub>1A</sub> o alquilo o heteroalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R<sub>1A</sub>; cada R<sub>1A</sub> es, independientemente, aloxilo, amido, amino, carbamida, carboxilo, ciano, halo, hidroxilo, nitro, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo o tio; n es 0-4; R<sub>2</sub> es -C(O)R<sub>2A</sub> o un cicloalquilo o heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más R<sub>2B</sub>; R<sub>2A</sub> es -OR<sub>2C</sub>, -N(R<sub>2C</sub>)<sub>2</sub>, -C(R<sub>2C</sub>)<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, -C(R<sub>2C</sub>)<sub>2</sub>OR<sub>2C</sub>, -C(R<sub>2C</sub>)<sub>2</sub>CN, o arilo o heterociclo de 5 o 6 elementos sustituido opcionalmente con uno o más R<sub>2B</sub>; cada R<sub>2B</sub> es, independientemente, alcoxilo, amido, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, halo, hidroxilo, nitro, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo o tio; cada R<sub>2C</sub> es, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo, heteroalquilo o heterociclo de 5 o 6 miembros; y R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-2</sub> o cicloalquilo.

45 En compuestos particulares, X es S, S(O) o S(O)<sub>2</sub>.

En compuestos particulares, por lo menos un R<sub>1</sub> es R<sub>1A</sub>. En algunos, R<sub>1A</sub> es halo. En algunos, R<sub>1A</sub> es ciano. En algunos, R<sub>1A</sub> es nitro.

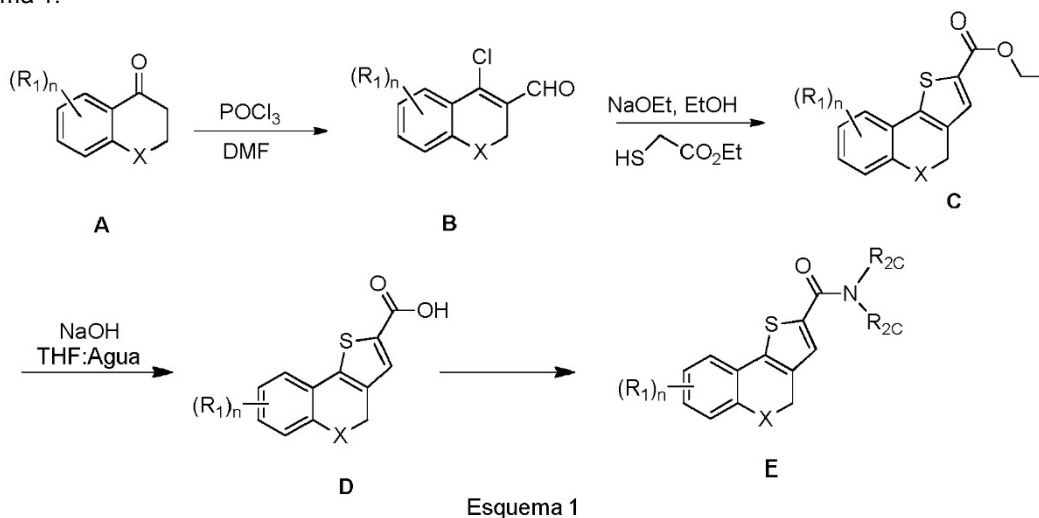
50 En compuestos particulares, R<sub>2</sub> es heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente.

En compuestos particulares, n es 2. En algunos, n es 3.

En compuestos particulares, R<sub>3</sub> es metilo.

55 Pueden prepararse compuestos de la invención mediante métodos conocidos de la técnica y mediante métodos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, ácidos tieno[3,2-c]cromeno carboxílicos, ácidos dihidronafto[1,2-

b]tiofén-2-carboxílicos y derivados de ácidos tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílicos se sintetizaron a partir de los cromán-4-onas, dihidronaftalén-1(2H)-onas y tiocromán-4-onas sustituidas correspondientes, tal como se muestra en el Esquema 1.



5 Las cetonas disponibles comercialmente o preparadas (A) se trataron con oxiclورو de fósforo y dimetilformamida bajo condiciones de Vislmeier-Hack para generar los β-cloro aldehídos α,β-insaturados (B). El tratamiento posterior con mercaptoacetato de etilo y etóxido sódico produjo la ciclización para generar tiofenos sustituidos (C). La saponificación de los ésteres con base acuosa rindió un abanico de ácidos carboxílicos (D). Estos ácidos pudieron funcionalizarse adicionalmente en amidas, heterociclos o cetoácidos, tal como se demuestra en la presente memoria.

### 5.3. Métodos de utilización

15 La presente exposición se refiere a métodos de inhibición de NOTUM, que comprende poner en contacto NOTUM con un compuesto de la invención (es decir, un compuesto dado a conocer en la presente memoria).

La presente exposición se refiere además a un método de regulación positiva de la ruta WNT, que comprende poner en contacto NOTUM con un compuesto de la invención.

20 La presente exposición se refiere a un método de estimulación de la formación de hueso endocortical en un paciente, que comprende administrar en el paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. Se refiere además a un método para incrementar el grosor de hueso cortical, que comprende administrar en el paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

25 La presente descripción se refiere a un método de tratamiento, control o prevención de una enfermedad o trastorno asociado a la pérdida ósea, que comprende la administración en un paciente que lo necesita de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención. Entre los ejemplos de enfermedades y trastornos se incluyen la osteoporosis (p.ej., la osteoporosis postmenopáusica, la osteoporosis inducida por esteroides o glucocorticoides), la osteopenia y la enfermedad de Paget.

30 La exposición se refiere además a un método para acelerar o facilitar la cicatrización ósea en un paciente, que comprende administrar en un paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención.

35 La presente exposición se refiere además a un método de tratamiento, control o prevención de fracturas óseas, que comprende administrar en el paciente que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención. Fracturas óseas particulares están asociadas a enfermedad ósea metastásica, es decir, cáncer que ha metastizado al hueso. Entre los ejemplos de cánceres que pueden metastizar al hueso se incluyen el cáncer de próstata, mama, pulmón, tiroides y riñón.

40 La presente exposición se refiere además a un método de tratamiento, control o prevención de la pérdida ósea asociada o causada por una enfermedad o trastorno, que comprende la administración en un paciente que lo necesita de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención. Entre los ejemplos de enfermedades y trastornos se incluyen la enfermedad celíaca, la enfermedad de Crohn, el síndrome de Cushing, el hiperparatiroidismo, la enfermedad intestinal inflamatoria y la colitis ulcerosa.

Entre los ejemplos de pacientes que podrían beneficiarse de métodos de la presente invención se incluyen hombres y mujeres, de 55 o más años, mujeres postmenopáusicas y pacientes que sufren de insuficiencia renal.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación (p.ej., en los mismos tiempos o en tiempos diferentes) con otros fármacos que es conocido que resultan útiles en el tratamiento, control o prevención de enfermedades o condiciones que afectan al hueso. Entre los ejemplos se incluyen moduladores de receptores de andrógenos, bisfosfonatos, calcitonina, antagonistas de receptor sensor de calcio, inhibidores de catepsina K, estrógenos y moduladores de receptores de estrógenos, ligantes de integrina, anticuerpos y antagonistas de receptores, hormona paratiroidea (HPT) y análogos y miméticos de la misma, y vitamina D y análogos sintéticos de vitamina D.

Entre los ejemplos de moduladores de receptor de andrógeno se incluyen finastéride y otros inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

Entre los ejemplos de bisfosfonatos se incluyen alendronato, cimadronato, clodronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, piridronato, risedronato, tiludronato y zolendronato, y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre los ejemplos de inhibidores de catepsina K se incluyen VEL-0230, AAE581 (balicatib), MV061194, SB-462795 (relacatib), MK-0822 (odanacatib) y MK-1256.

Entre los ejemplos de estrógenos y moduladores de receptor de estrógeno se incluyen estrógenos naturales (p.ej., 7-estradiol, estrona, y estriol), estrógenos conjugados (p.ej., estrógenos equinos conjugados), anticonceptivos orales, estrógenos sulfatados, progestógeno, estradiol, droloxifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, TSE-424, tamoxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopirán-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona y SH646.

Entre los ejemplos de ligantes de integrina, anticuerpos y antagonistas de receptor se incluyen vitaxina (MEDI-522), cilengtida y L-000845704.

#### 5.4. Formulaciones farmacéuticas

La presente invención comprende composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención, y opcionalmente otro u otros fármacos, tales como los indicados anteriormente.

Determinadas composiciones farmacéuticas son formas de dosificación de una sola dosis adecuadas para la administración oral, mucosal (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular o intraarterial) o transdérmica en un paciente. Entre los ejemplos de formas de dosificación se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, tabletas, comprimidos, cápsulas tales como cápsulas de gelatina elásticas blandas, sellos, trociscos, pastillas, dispersiones, supositorios, pomadas, cataplasmas (emplastos), pastas, polvos, vendajes, cremas, apósitos, soluciones, parches, aerosoles (por ejemplos aerosoles nasales o inhaladores), geles; formas de administración líquidas adecuadas para la administración oral o mucosal en un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de administración líquidas adecuadas para la administración parenteral en un paciente, y sólidos estériles (por ejemplo sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de administración líquidas adecuadas para la administración parenteral en un paciente.

La formulación debe adecuarse al modo de administración. Por ejemplo, la administración oral requiere recubrimientos entéricos para proteger los compuestos de la presente invención de la degradación dentro del tracto gastrointestinal. De manera similar, una formulación puede contener ingredientes que faciliten la administración del ingrediente o ingredientes activos en el sitio de acción. Por ejemplo, pueden administrarse compuestos en formulaciones liposómicas con el fin de protegerlas de enzimas degradativos, de facilitar el transporte en el sistema circulatorio y de realizar el transporte a través de las membranas celulares hasta los sitios intracelulares.

La composición, forma y tipo de forma de dosificación variará dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades menores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral utilizada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras maneras en las que las formas de dosificación específicas comprendidas en la presente invención varían una respecto a otra resultarán fácilmente evidentes para el experto en la materia. Ver, p.ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran preferentemente por vía oral. Entre las formas de dosificación discretas para la administración oral se incluyen tabletas (p.ej., tabletas masticables), comprimidos, cápsulas y líquidos (p.ej., jarabes saborizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades



predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos bien conocidos por el experto en la materia. Ver, p.ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990).

5 Las formas de dosificación oral típicas se preparan mediante la combinación del ingrediente o ingredientes activos en una mezcla íntima con por lo menos un excipiente según técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos. Los excipientes pueden presentarse en una amplia diversidad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración.

10 Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de administración oral más ventajosas. Si se desea, pueden recubrirse tabletas mediante técnicas acuosas o no acuosas estándares. Dichas formas de dosificación pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos convencionales. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan mediante la mezcla uniforme e íntima de los ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después conformando el producto en la presentación deseada en caso necesario. Pueden incorporarse desintegrantes en las formas de dosificación sólida para facilitar la disolución rápida. También pueden incorporarse lubricantes para facilitar la preparación de las formas de dosificación (por ejemplo, las tabletas).

#### 5.4.1. Formas de dosificación oral

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como formas de dosificación discretas tales como, aunque sin limitación, tabletas (por ejemplo, tabletas masticables), comprimidos, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes saborizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos bien conocidos por el experto en la materia. Ver, generalmente, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

30 Las formas de dosificación oral típicas se preparan mediante la combinación del ingrediente o ingredientes activos en una mezcla íntima con por lo menos un excipiente según técnicas farmacéuticas convencionales de preparación de compuestos. Los excipientes pueden presentarse en una amplia diversidad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración.

35 Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de administración oral más ventajosas. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándares. Dichas formas de dosificación pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos convencionales. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan mediante la mezcla uniforme e íntima de los ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después conformando el producto en la presentación deseada en caso necesario. Pueden incorporarse desintegrantes en las formas de dosificación sólida para facilitar la disolución rápida. También pueden incorporarse lubricantes para facilitar la preparación de las formas de dosificación (por ejemplo, las tabletas).

40

#### 5.4.2. Formas de dosificación parenteral

45 Las formas de dosificación parenterales pueden administrarse en pacientes mediante diversas vías, incluyendo subcutánea, intravenosa (incluyendo la inyección de bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración típicamente evita las defensas naturales del paciente frente a los contaminantes, las formas de dosificación parenteral son específicamente estériles o capaces de ser esterilizadas previamente a la administración en un paciente. Entre los ejemplos de formas de dosificación parenteral se incluyen, aunque sin limitación, soluciones listas para la inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para la inyección, suspensiones listas para la inyección, y emulsiones.

50

55 Los vehículos adecuados que pueden utilizarse para proporcionar formas de dosificación parenteral de la invención son bien conocidos por el experto en la materia. Entre los ejemplos se incluyen: agua para inyección USP, vehículos acuosos tales como cloruro sódico para inyección, solución de Ringer para inyección, dextrosa para inyección, dextrosa y cloruro sódico para inyección y solución de Ringer-lactato para inyección; vehículos miscibles en agua tales como alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol, y vehículos no acuosos tales como, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

## 6. Ejemplos

60

Los compuestos dados a conocer en los Ejemplos que caen fuera del alcance de la invención reivindicada se incluyen como ejemplos de referencia.

### 6.1. Ratón con inactivación génica ('knock-out')

65

Los ratones homocigóticos para una mutación artificial en el ortólogo murino del gen NOTUM humano se generaron

utilizando los clones de células madre (CM) embrionarias mutadas correspondientes de la colección OMNIBANK de clones de células CM mutadas (ver, generalmente, la patente US nº 6.080.576). Brevemente, se microinyectaron clones de células CM que contenían una inserción vírica mutagénica en el locus de NOTUM murino, en blastocitos que, a su vez, se implantaron en huéspedes hembra pseudogestantes y se llevaron a término. La progenie quimérica resultante seguidamente se cruzó con 6 ratones C57 negros hembra y la progenie se comprobó para la transmisión en la línea germinal del alelo de NOTUM inactivado. Los animales heterocigóticos para el alelo NOTUM mutado seguidamente se cruzaron para producir progenie que era homocigótica para el alelo de NOTUM mutado, heterocigótica para el alelo de NOTUM mutado o progenie de tipo salvaje en una proporción aproximada de 1:2:1.

Los ratones homocigóticos (-/-) para la disrupción del gen NOTUM se estudiaron junto con los ratones heterocigóticos (+/-) para la disrupción del gen NOTUM y las crías de la misma camada de tipo salvaje (+/+). Durante este análisis, los ratones se sometieron a un examen médico utilizando un conjunto integrado de procedimientos médicos de diagnóstico diseñado para evaluar la función de los sistemas orgánicos principales en el sujeto mamífero. Mediante el estudio de ratones homocigóticos (-/-) "knockout" en los números indicados y junto con crías de la misma camada heterocigóticas (+/-) y de tipo salvaje (+/+), se obtuvieron datos más fiables y repetibles.

Tal como se muestra en la figura 1, los ratones macho con disrupción homocigótica del gen NOTUM ("homs") mostraron mayores grosos corticales en diversos sitios óseos en comparación con las crías de la misma camada de tipo salvaje a las 16 semanas de edad (número de ratones N=10 en ambos grupos). Estas diferencias, medidas mediante microCT (Scanco  $\mu$ CT40), fueron: 28% ( $p < 0,001$ ) en diáfisis media femoral; 19% ( $p < 0,001$ ) en diáfisis media humeral; 17% ( $p < 0,001$ ) en diáfisis media tibial y 11% ( $p < 0,001$ ) en la unión tibia-peroné. Tal como se muestra en la figura 2, a las 16 semanas de edad, el grosor de hueso cortical de la diáfisis media femoral de ratones heterocigóticos para la mutación de NOTUM ("hets") también era superior a la de las crías de la misma camada de tipo salvaje: los hets macho (N=50) mostraron un incremento de 6% ( $p = 0,007$ ) en comparación con las crías de la misma camada de tipo salvaje (N=23) y los het hembra (N=57) mostraron un incremento de 9% ( $p < 0,001$ ) en comparación con las crías de la misma camada de tipo salvaje (N=22).

Las manifestaciones prácticas de la redistribución observada de formación ósea en animales NOTUM se refleja en las figuras 3 y 4, que muestran los resultados de ensayos de resistencia de rotura del fémur (realizados por SkeleTech, ahora Ricerca Biosciences) utilizando un ensayo de flexión de 4 puntos estándar. Tal como se muestra en la figura 3, que proporciona los resultados obtenidos para ratones macho a las 16 semanas de edad, los het (N=20) mostraron un incremento de 5% ( $p = 0,54$ ) de la resistencia a la rotura del fémur en comparación con las crías de la misma camada de tipo salvaje (N=23), mientras que los hom (N=17) mostraron un incremento de 28% ( $p < 0,001$ ). Por otra parte, los ensayos de compresión espinal de tanto hom como het NOTUM no mostraron una reducción significativa de las cargas máximas de compresión espinal en comparación con los controles de tipo salvaje. Se obtuvieron resultados similares para ratones hembra a las 16 semanas de edad. Tal como se muestra en la figura 4, los het (N=20) mostraron un incremento de 12% ( $p = 0,04$ ) de la resistencia a la rotura del fémur en comparación con las crías de la misma camada de tipo salvaje (N=21), mientras que los hom (N=18) mostraron un incremento de 28% ( $p < 0,001$ ). El análisis de estos y otros datos reveló una correlación fuerte entre el grosor cortical y la resistencia a la rotura del fémur.

40

## 6.2. Ensayo de informador

Se determinaron los valores de  $EC_{50}$  de los compuestos utilizando este ensayo, que utilizó medio acondicionado que se preparó de la manera siguiente. Se transfectaron células HEK 293 con plásmido que contenía pectina acetiltransferasa de notum humana en vector pcDNA3.1(+) y los clones se seleccionaron mediante cultivo en presencia de 400  $\mu$ g/ml de G418. El clon que contenía la expresión más alta de pectina acetiltransferasa de notum humana en el medio acondicionado se mantuvo para la totalidad de los ensayos de actividad posteriores. Las células L que sobreexpresaban y secretaban Wnt3a al medio acondicionado se obtuvieron de la ATCC.

El protocolo de ensayo fue el siguiente. Se cultivaron aproximadamente 5 millones de células 293F CellSensor@LEF/TCF-blaFreeStyle™ hasta prácticamente la confluencia en placas de 15 cm. El medio de cultivo celular consistía en DMEM con FBS dializado al 10%, 5  $\mu$ g/ml de blasticidina (Invitrogen, R210-01), NEAA 0,1 mM, HEPES 25 mM y 1xGPS. A continuación, las células se tripsinizaron mediante en primer lugar el enjuague con PBS seguido de la adición de 5 ml de tripsina y la incubación de las placas a temperatura ambiente durante dos minutos. Seguidamente se añadió un total de 10 ml de medio de ensayo (Opti-MEM más FBS dializado al 0,5%, NEAA 0,1 mM, piruvato sódico 1 mM, HEPES 10 mM, 1x GPS) a cada placa de 15 cm. Se contaron las células y se suspendieron a razón de 0,75 millones de células por ml. Las células se sembraron en placas de 384 pocillos Biocoat (Fisher, nº de catálogo 356663) a una densidad de 15.000 células por cada 20  $\mu$ l por pocillo. Tras la incubación de las células a 37°C durante 3 horas, se añadieron 10  $\mu$ l de LiCl 30 mM al medio de ensayo en cada pocillo, seguido de la incubación a 37°C durante 3 horas adicionales. Simultáneamente, los compuestos se muestrearon acústicamente en placas de 384 pocillos Greiner (nº de catálogo 781076) utilizando un ECHO, seguido de la adición de 10  $\mu$ l por pocillo de medio acondicionado Wnt3a y 10  $\mu$ l por pocillo de medio acondicionado con pectina acetiltransferasa de notum. A continuación, se transfirieron diez  $\mu$ l de la mezcla de Wnt3a/pectina acetiltransferasa de notum desde las placas Greiner a cada pocillo de las placas de 384 pocillos que contenían las células CellSensor. Tras la incubación de las células durante la noche a 37°C, se desarrollaron reacciones mediante la adición de 5  $\mu$ l de lxCCF4 (Invitrogen, número de catálogo K (1085) a cada pocillo, cubriendo la placa de 384 pocillos entera y balanceo suave en la oscuridad a temperatura

65

ambiente durante 3 horas. A continuación, se leyeron las placas en un lector de placas Envision utilizando una longitud de onda de excitación de 400 nm y longitudes de onda de emisión de 460 nm y 535 nm.

### 6.3. Modelo de enfermedad hepatitis inducida con concanavalina A (ConA)

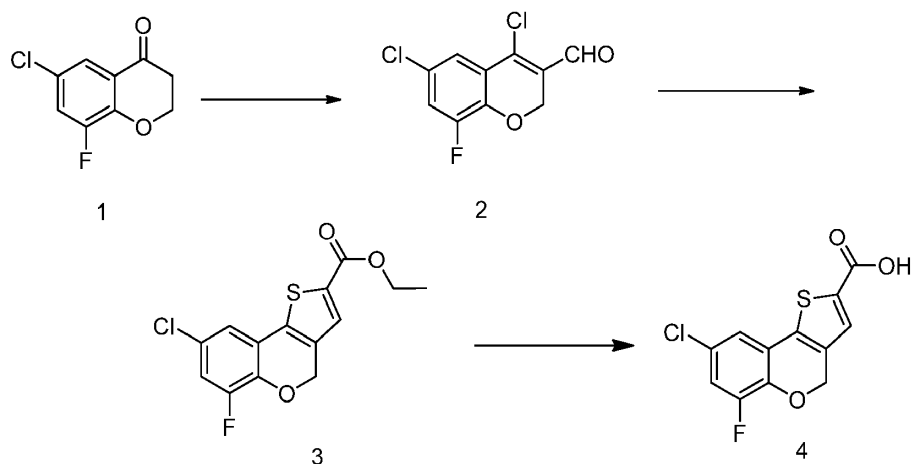
Este modelo generalmente se lleva a cabo de la manera siguiente. En ratones C57Bl/6-Albino/129SvEv se inyecta por vía intravenosa (i/v) por la vena lateral de la cola una única dosis subletal de concanavalina A de *Canavalia ensiformis* (judía sable, tipo IV-S, polvos liofilizados, procesados asépticamente; Sigma) administrados a razón de 10 a 16 mg/kg de peso corporal de ratón en un volumen total de 0,1 a 0,3 ml de PBS libre de pirógenos. Las inyecciones en la vena de la cola de ratones restringidos en pasillos de inmovilización de Plexiglas se llevaron a cabo sin anestesia, utilizando una jeringa de 1 ml con una aguja de calibre 27. A las seis y 24 horas de la inyección, se recogieron muestras de sangre mediante sangrado retroorbital. Los animales se sacrificaron y se analizaron los sueros de las muestras de sangre para la presencia de IL-12, TNF- $\alpha$ , MCP-1, IFN- $\gamma$ , IL-10 e IL-6 utilizando un kit de matriz de perlas citométricas (CBA, por sus siglas en inglés) para la inflamación en el ratón (BD Bioscience, Mountain View, CA) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los datos se adquirieron con un citómetro de flujo FACSCalibur y se analizaron con el software BD CBA (BD Biosciences). Se evaluaron marcadores bioquímicos de fallo hepático mediante la medición de los enzimas séricos de daño hepático aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) utilizando un analizador bioquímico clínico estándar. Se prepararon secciones de hígados de los ratones tratados con ConA y se tiñeron con H+E para evaluar el grado de inflamación inmunológica mediada por células T.

### 6.4. Ensayo de unión

Se determinaron los valores de IC<sub>50</sub> de los compuestos utilizando este ensayo, que utilizó 8-octanoiloxipireno-1,3,6-trisulfonato trisódico (OPTS), un sustrato enzimático soluble en agua para ensayos fluorimétricos de esterasas y lipasas. Se transfectaron células HEK 293 con plásmido que contenía pectina acetiltransferasa de notum humana en vector pcDNA3.1(+) y los clones se seleccionaron mediante cultivo en presencia de 400  $\mu$ g/ml de G418. Para el ensayo se utilizó medio acondicionado de estas células.

Se utilizó un ECHO para dispensar acústicamente 75 nl de compuestos en placas de 384 pocillos Greiner secas (nº de catálogo 781076), seguido de la adición de 10  $\mu$ l de Tris 50 mM/HCl (pH 6,8) en cada pocillo de estas placas de ensayo de 384 pocillos. El medio acondicionado que contenía pectina acetiltransferasa de notum humana se diluyó 74x con tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 6,8, CaCl<sub>2</sub> 5 mM, MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM y 25  $\mu$ l de esta "mezcla enzimática" se añadió a cada pocillo seguido de una preincubación de 10 minutos. Se iniciaron las reacciones enzimáticas mediante la adición de 15  $\mu$ l de sustrato OPTS (Sigma, nº de catálogo 74875) hasta una concentración final de 5  $\mu$ M y tiempo de reacción de 10 minutos a temperatura ambiente. Todas las placas se leyeron en un lector de placas Envision con una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm.

### 6.5. Método sintético A: Preparación de ácido 8-cloro-6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]-cromén-2-carboxílico



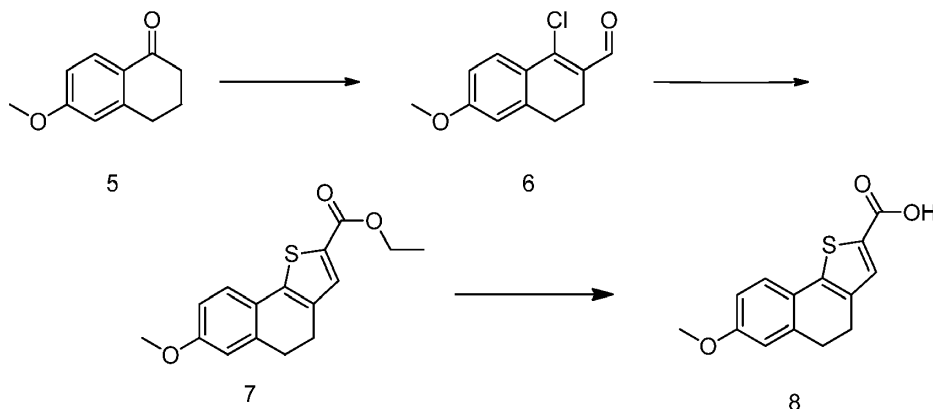
Se añadió 6-cloro-8-fluorocromán-4-ona 1 (5 g, 24,9 mmoles) gota a gota a una solución de oxicluro de fósforo (2,3 ml, 24,9 mmoles) en 15 ml de DMF a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se calentó a 80°C durante 1,5 horas. A continuación, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se desactivó con solución 1 N de NaOAc y se extrajo con diclorometano (2x25 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

Síntesis de 4: En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadió 4,6-dicloro-8-fluoro-2H-cromén-3-carbaldeído 2 (6,1 g, 24,9 mmoles) en 30 ml de etanol a una solución de mercaptoacetato de etilo (2,73 ml, 24,9 mmoles) en solución de etóxido sódico (al 21% en peso en etanol, 18,7 ml, 49,8 mmoles) a 0°C. Se dejó que la mezcla de reacción se

calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción en bruto se filtró, se lavó con agua, recogiendo el precipitado como el producto deseado 3.

5 Sin purificación adicional, se introdujo el éster 3 en THF y solución en exceso de NaOH 1 N y se agitó a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml) y se acidificó con HCl 1 N. El producto sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó, obteniendo ácido 8-cloro-6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico 4 (3,89 g, rendimiento: 55%) en forma de un sólido blanquecino.

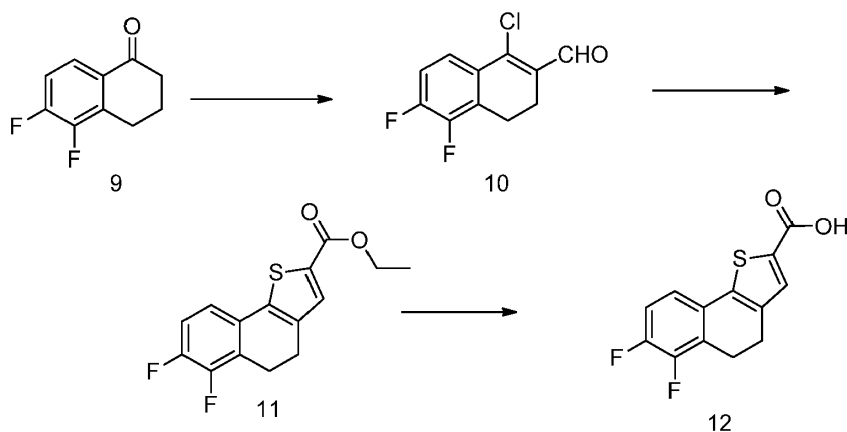
10 6.6. Método sintético B: preparación de ácido 7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico y ácido 6,7-difluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico



15 Bajo N<sub>2</sub>, se añadió gota a gota oxocloruro de fósforo (0,444 g, 2,90 mmoles) a DMF (1 ml) a 0°C y después se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se añadió 6-metoxi-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona 5 (0,500 g, 2,83 mmoles) a 0°C y se agitó a 0°C durante 30 minutos, seguido de calentamiento a 80°C durante 90 minutos. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en solución acuosa de NaOAc al 25% y se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas agrupadas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía de filtración en gel (acetato de etilo-hexanos), proporcionando 1-cloro-6-metoxi-3,4-dihidronaftalén-2-carbaldehído 6 (0,327 g, 1,46 mmoles, rendimiento: 51%) en forma de un sólido naranja. En algunos casos, el aldehído pudo llevarse a la etapa siguiente sin purificación cromatográfica.

20 Se disolvió sodio (0,041 g, 1,78 mmoles) en etanol (5 ml) a 0°C, seguido de la adición de mercaptoacetato de etilo (0,171 g, 1,43 mmoles). Se añadió una solución de 6 (0,320 g, 1,43 mmoles) en etanol (2 ml) mediante jeringa a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se calentó a 80°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en H<sub>2</sub>O y se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas agrupadas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo-hexanos), proporcionando 7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de etilo 7 (0,292 g, 1,01 mmoles, rendimiento: 71%) en forma de un sólido ceroso amarillo pálido. En algunos casos, el éster pudo llevarse a la etapa siguiente sin purificación cromatográfica.

30 Se añadió NaOH 1 N (1,5 ml) a una solución bajo agitación de 7 (0,288 g, 1,00 mmol) en MeOH:THF 1:1 (2 ml) y después se calentó a 50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron 10 ml de H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano y se acidificó con HCl 1 N hasta pH 5. El sólido resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O y después se secó, proporcionando ácido 7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico 8 (0,180 g, 0,691 mmoles, rendimiento: 69%) en forma de un sólido amarillo.

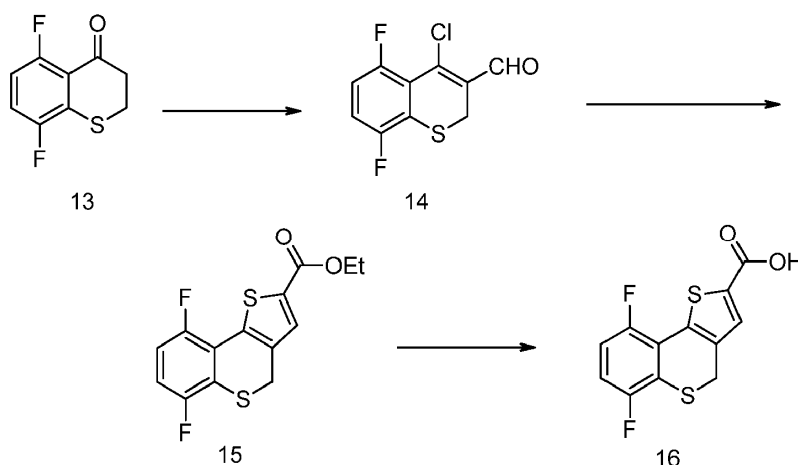


Se añadió 5,6-difluoro-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona 9 (8,5 g, 46,7 mmoles) gota a gota a una solución de oxocloruro de fósforo (4,4 ml, 46,7 mmoles) en DMF (20 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de calentarla a 80°C durante 1,5 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se desactivó con solución de NaOAc 1 N y se extrajo con diclorometano. A continuación, la capa orgánica se concentró al vacío y se llevó a la etapa siguiente.

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con mercaptoacetato de etilo (5,1 ml, 46,7 mmoles) y solución de etóxido sódico/etanol (al 21% en peso) (35 ml, 93,4 mmoles) y se enfrió a 0°C. A la reacción enfriada se añadió 10 en bruto (10,7 g, 46,7 mmoles) en etanol (30 ml). La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción en bruto se filtró, se lavó con agua, recogiendo el precipitado como el producto éster deseado 11.

Sin purificación adicional, se introdujo el éster 11 en THF y solución en exceso de NaOH 1 N y se agitó a 50°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se lavó con diclorometano y después se acidificó con HCl 1 N. El producto sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó, obteniendo ácido 6,7-difluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico 12 (7,69 g, rendimiento: 65%) en forma de un sólido blanco.

#### 6.7. Método sintético C: preparación de ácido 6,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico

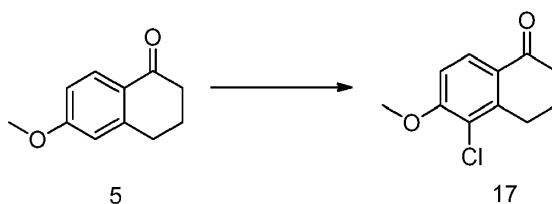


Se añadió oxocloruro de fósforo (58,99 mmoles, 5,4 ml) gota a gota a DMF seco (26 ml) a 0°C. Se añadieron 10,4 g de 5,8-difluorotiocromán-4-ona 13 (51,74 mmoles) gota a gota, manteniendo simultáneamente una temperatura inferior a 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas y después se calentó a 80°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en 9 ml de solución acuosa helada de acetato sódico (al 25% p/v). La mezcla se extrajo con éter dietílico dos veces. La capa orgánica se agrupó, se lavó con solución hipersalina, se secó bajo  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío, proporcionando 4-cloro-5,8-difluoro-2H-tiocromén-3-carbaldehído 14 en forma de un aceite marrón, 10,7 g.

18,24 ml de etanolato sódico (al 21% en EtOH) (48,9 mmoles) en 250 ml de EtOH se enfriaron a 0°C. Se añadieron 5,20 ml de 2-mercaptoacetato de etilo (47,74 mmoles) a <5°C. A continuación, se añadieron 10,7 g de 4-cloro-5,8-difluoro-2H-tiocromén-3-carbaldehído 14 (43,4 mmoles) lentamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de calentarla hasta 70°C durante 2 horas. El producto precipitó a partir de la reacción en bruto tras el enfriamiento. Se filtró la mezcla de reacción, se enjuagó con solución de MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  1:3 y se secó bajo vacío, proporcionando 8,91 g de 6,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxilato de etilo 15 en forma de un sólido blanquecino.

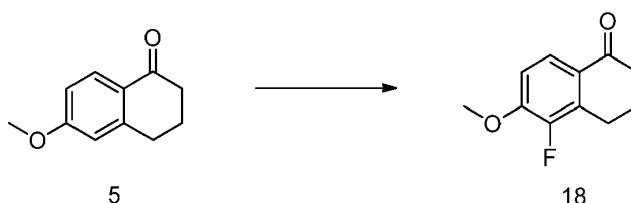
A una solución de NaOH (5,2 g, 130 mmoles, 5,07 eq.) en  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) se añadió 6,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxilato de etilo 15 (8,0 g, 25,6 mmoles, 1 eq.) en THF (90 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 2 h y después de añadir 25 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y 25 ml de THF para mantener la solución la reacción se calentó a 68°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró para eliminar el solvente orgánico. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se añadió HCl 1 N hasta pH=2 para separar mediante precipitación el producto. El precipitado se filtró, se enjuagó con  $\text{H}_2\text{O}$  y MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  1:3 y se secó bajo vacío durante la noche, proporcionando 5,8 g de ácido 6,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico 16 en forma de un sólido amarillo pálido.

#### 6.8. Método sintético D: preparación de 5-cloro-6-metoxi-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona



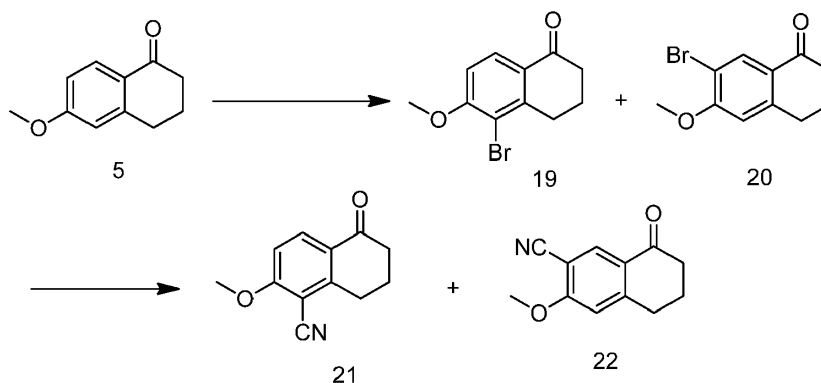
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se suspendió cetona 5 (5 g, 28,4 mmoles) y N-clorosuccinimida (3,78 g, 28,4 mmoles) en agua y se agitó a 60°C. A continuación, se añadió ácido sulfúrico acuoso al 40% (7,6 ml, 56,7 mmoles) lentamente y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se lavó con agua. El sólido se redisolvió en diclorometano (25 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío, obteniendo 5-cloro-6-metoxi-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona 17 en bruto (2 g, rendimiento: 34%) en forma de un sólido, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 **6.9. Método sintético E: preparación de 5-fluoro-6-metoxi-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona**



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se introdujo cetona 5 (1 g, 5,68 mmoles) en acetonitrilo (8 ml) y se añadió Selectfluor (3,02 g, 8,5 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de calentar a 40°C durante 48 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío y después se redisolvió en metanol y se filtró. La capa en metanol se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (0 a 30%) para producir 5-fluoro-6-metoxi-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona 18 (395 mg, rendimiento: 36%).

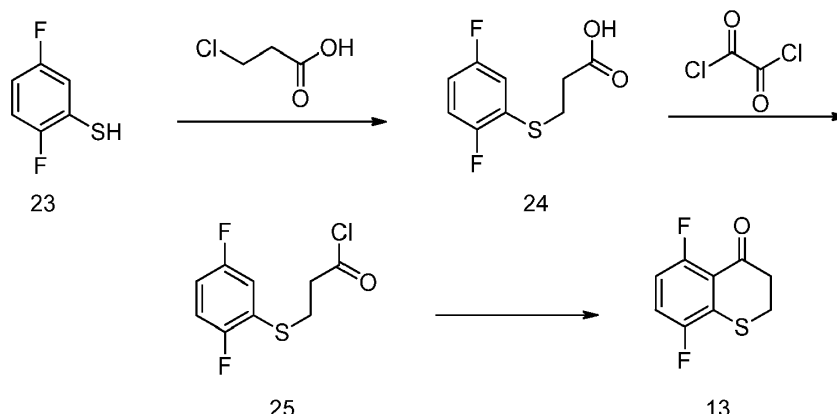
20 **6.10. Método sintético F: preparación de 5-bromo-6-metoxi-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona y 2-metoxi-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalén-1-carbonitrilo**



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se suspendió cetona 5 (5 g, 28,4 mmoles) y N-bromosuccinimida (5,05 g, 28,4 mmoles) en agua y se agitó a 60°C. A continuación, se añadió ácido sulfúrico acuoso al 40% (7,6 ml, 56,7 mmoles) lentamente y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el producto se separó mediante filtración y se lavó dos veces con agua. Se secó durante la noche bajo vacío, proporcionando una mezcla 3:1 de 5-bromo-6-metoxi-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona 19 y 7-bromo-6-metoxi-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona 20 en forma de un sólido, que se utilizó directamente en la etapa siguiente (6,7 g, rendimiento: 92%).

En un vial para microondas, se suspendió en NMP una mezcla de 19 y 20 (0,660 g, 1 eq., 0,78 mmoles) y cianuro de cobre (II) (0,254 g, 1,1 eq., 0,86 mmoles). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 160°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió, se diluyó con metanol y se filtró. El filtrado se concentró y después se introdujo en agua y el producto sólido se separó mediante filtración y se secó. La mezcla sólida se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo), obteniendo 2-metoxi-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalén-1-carbonitrilo 21 puro (0,155 g, 30%) y 3-metoxi-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalén-2-carbonitrilo 22 (0,06 g, 12%).

## 6.11. Método sintético G: preparación de 5,8-difluorotiocromán-4-ona



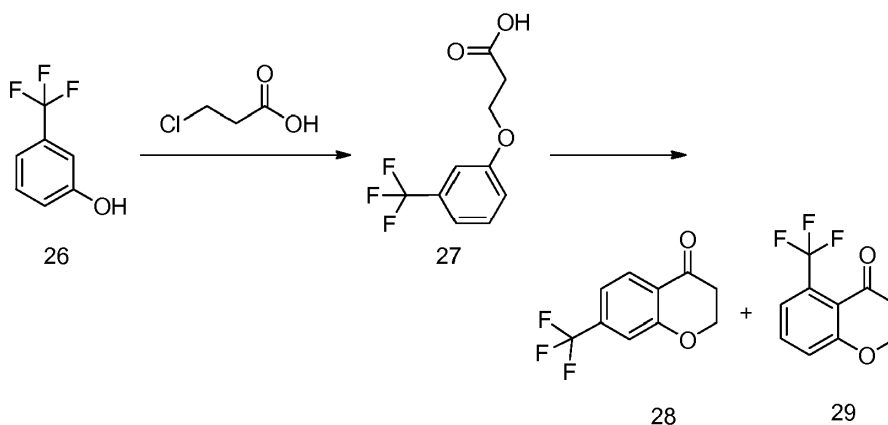
- 5 A una solución de NaOH (3,83 g, 95,8 mmoles) disuelta en H<sub>2</sub>O (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml a 0°C se añadió 2,5-difluorobenzenotiol 23 (11 g, 75,3 mmoles) lentamente. La solución resultante se agitó durante 5 minutos y después se añadió lentamente ácido 3-cloropropanoico (11,0 g, 101,8 mmoles). La mezcla se calentó a 70°C durante la noche. Se añadió NaOH adicional (1,2 g, 30,0 mmoles) en H<sub>2</sub>O (1 ml) y se dejó que la reacción se calentase durante 24 h hasta 70°C. La reacción se enfrió hasta 0°C y tras acidificar con HCl 1 N, se separó el producto mediante precipitación. El precipitado se filtró, se enjuagó con agua y se secó al vacío, proporcionando ácido 3-((2,5-difluorofenil)tio)propanoico 24 (17,4 g, 100%) en forma de un sólido blanco.

15 A una solución de 24 (17,4 g, 79,82 mmoles) en diclorometano (250 ml) a 0°C, se añadió lentamente cloruro de oxalilo (10,4 ml, 119,20 mmoles) y después se añadió gota a gota una cantidad catalítica de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió otra parte de cloruro de oxalilo 82 ml, 22,84 mmoles) y una cantidad catalítica de DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche y la mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando cloruro de 3-((2,5-difluorofenil)tio)propanoilo 25 en bruto, que se utilizó directamente sin purificación adicional.

20 Una solución de cloruro de ácido 25 recién preparada (79,8 mmoles) en diclorometano (350 ml) se enfrió a 0°C y después se añadió lentamente AlCl<sub>3</sub> (15 g, 112,49 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo N<sub>2</sub>. La reacción se desactivó con agua helada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica agrupada con solución hipersalina, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío, proporcionando 3-((2,5-difluorofenil)tio)propanoilo 25 en bruto, que se utilizó directamente sin purificación adicional.

25

## 6.12. Método sintético H: preparación de 7-(trifluorometil)cromán-4-ona y 5-(trifluorometil)cromán-4-ona



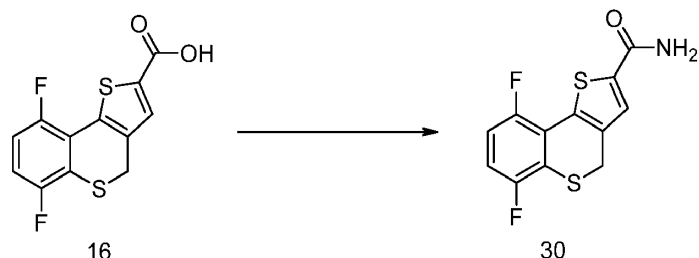
- 30 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se introdujo 3-(trifluorometil)fenol 24 (4,68 g, 30 mmoles) y ácido 3-cloropropanoico (6,3 ml, 60 mmoles) en NaOH 2 N (40 ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se acidificó con HCl 6 N y se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío, obteniendo el ácido 27, que se utilizó directamente sin purificación adicional.

35

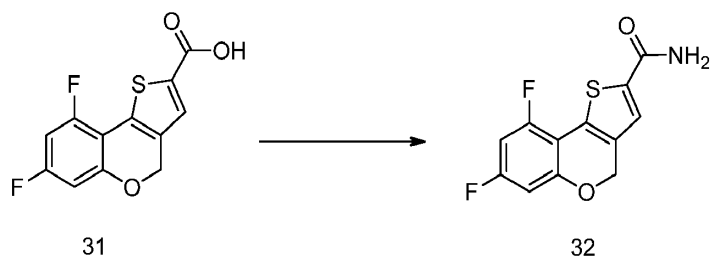
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se suspendió ácido 27 en bruto (7,02 g, 30 mmoles) en ácido polifosfórico (15 ml) y se calentó a 100°C durante 20 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió hielo bajo agitación. El precipitado sólido resultante se filtró y se lavó dos veces con agua fría.

Esta mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo-hexanos), proporcionando 7-(trifluorometil)cromán-4-ona 28 (0,899 g, rendimiento: 14,4%) y 5-(trifluorometil)cromán-4-ona 29 (0,214 g, rendimiento: 3,4%).

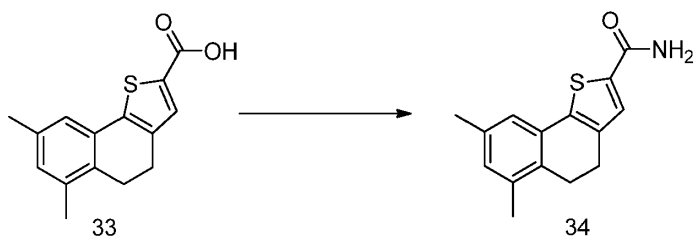
- 5 6.13. Método sintético I: preparación de 6,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxamida, síntesis de 7,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida, 6,8-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida, 2-(6,8-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamido)acetato y *N*-(2-hidroxi-etil)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida



- 10 Se prepararon compuestos de ácido carboxílicos tales como 16 mediante los métodos sintéticos A-H. Se disolvió ácido 6,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico 16 (90 mg, 0,32 mmoles), NH<sub>4</sub>Cl (125 mg, 2,36 mmoles), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilo)tris(dimetilamino)fosfonio (168 mg, 0,38 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (0,27 ml, 1,94 mmoles) en DMF (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La adición de agua a la mezcla de reacción precipitó el producto. El precipitado se filtró, se enjuagó con MeOH/H<sub>2</sub>O 1.3, H<sub>2</sub>O, heptanos y se secó al vacío, proporcionando carboxamida 30 (69,4 mg, 77%) en forma de un sólido blanco.
- 15

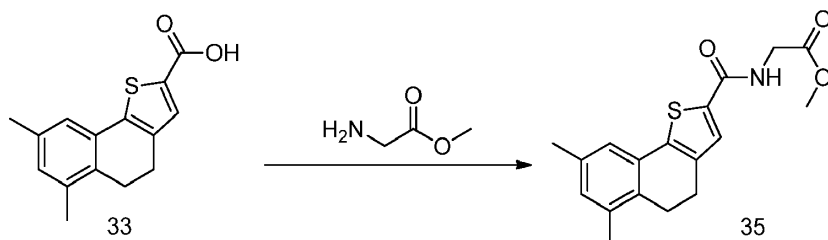


- 20 Se prepararon compuestos de ácido carboxílico, tales como 31, mediante los métodos sintéticos A-H. En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se suspendió el ácido 31 (0,154 g, 0,57 mmoles) en DMF (3 ml). A la suspensión se añadió cloruro amónico (0,307 g, 5,7 mmoles), HATU (0,327 g, 0,86 mmoles) y trietilamina (960 µl, 6,9 mmoles) secuencialmente a temperatura ambiente y se agitó durante 10 h. La reacción se diluyó con agua y el producto precipitado en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, rindiendo carboxamida 32 (0,054 g, rendimiento: 35%).
- 25

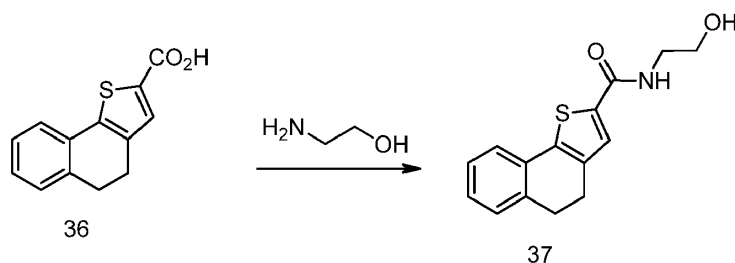


- 30 Se prepararon compuestos de ácido carboxílico, tales como 33, mediante los métodos sintéticos A-H. Una solución de ácido 33 (0,04 g, 0,155 mmoles) en diclorometano (0,8 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,14 ml, 1,55 mmoles) y 1 gota de DMF. Tras agitar durante 1 hora, la reacción se concentró tres veces a partir de diclorometano. El sólido amarillo-naranja en bruto (0,052 g, cuant.) se disolvió en THF (1 ml) y se añadió a una solución helada de hidróxido amónico (30 µl, 0,755 mmoles) en THF. La reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación, la reacción se vertió en HCl 1 N. Se separaron las capas y se extrajo la parte acuosa tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub>, agua y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El sólido amarillo pálido en bruto se trituró con metanol, rindiendo carboxamida 34 (que también puede encontrarse en el documento WO2006/80406 A (1) en forma de un sólido blanquecino (0,0174 g, rendimiento: 44%).
- 35



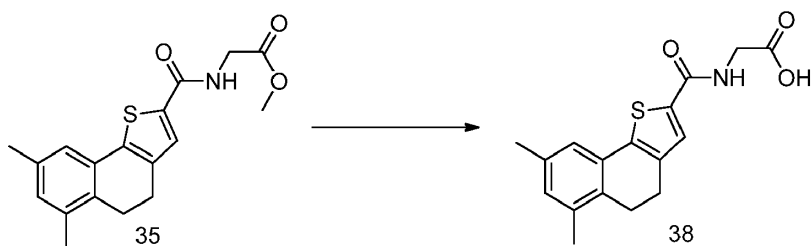


- 5 Se disolvió el ácido 33 (0,06 g, 0,232 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (1,2 ml). La solución se trató con cloruro de oxalilo (0,20 ml, 2,32 mmoles, 10 eq.) y 1 gota de DMF. Tras agitar durante 1 hora, la reacción se concentró tres veces a partir de diclorometano. El sólido amarillo-naranja en bruto (0,0782 g, cuant.) se disolvió en THF (1,5 ml) y se añadió a una solución de 2-aminoacetato de metilo (0,0437 g, 0,348 mmoles, 1,5 eq.) en THF (0,5 ml). A continuación, se añadió TEA (0,10 ml, 0,696 mmoles, 3 eq.) y la reacción se agitó durante la noche. Seguidamente, la reacción se vertió en HCl 1 N y agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub>, agua y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El aceite amarillo transparente en bruto se purificó utilizando cromatografía de columna de gel de sílice con acetato de etilo al 20-30% en hexanos, rindiendo 35 en forma de un sólido blanquecino (0,0576 g, 74%).

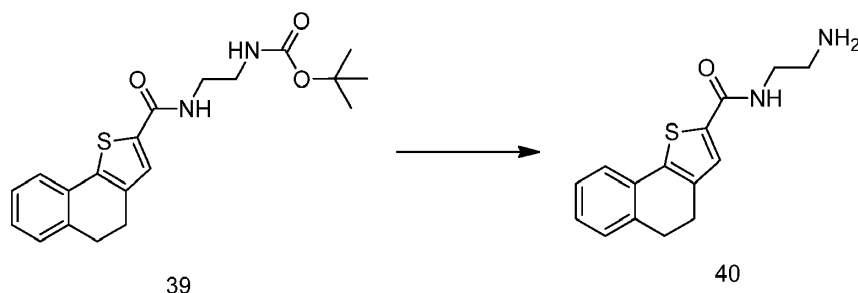


- 15 Se prepararon compuestos de ácido carboxílico, tales como 36, mediante los métodos sintéticos A-H. Se agrupó el ácido 36 (25 mg, 1 eq., 0,11 mmoles), 2-aminoetanol (7 mg, 1 eq.), EDCI (26 mg, 1,2 eq.) y HOBt (18 mg, 1,2 eq.) en diclorometano (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. La purificación mediante HPCL preparativa proporcionó el producto deseado 37 (10 mg, 33%). Los compuestos se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice o HPLC preparativa.

25 6.14. Método sintético J: preparaciones de ácido 2-(6,8-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamido)acético y N-(2-aminoetil)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida

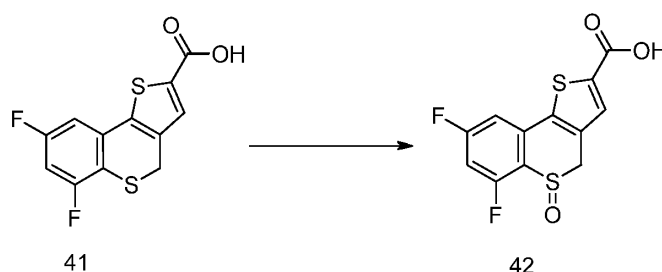


- 30 Síntesis de 38: se prepararon compuestos tales como 35 utilizando el método sintético I. Se disolvió el éster 35 (0,043 g, 0,130 mmoles) en THF (0,2 ml) y metanol (0,3 ml) y se añadió solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 N, 0,14 ml, 0,143 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró la reacción. El residuo sólido se suspendió en solución acuosa de NaOH 1 N y agua, se enfrió a 0°C y se acidificó con solución acuosa de HCl 1 N hasta pH~2. Se recogió el sólido mediante filtración al vacío, se lavó con agua y se secó, rindiendo el ácido 38 en forma de un sólido blanquecino (0,035 g, 86%).



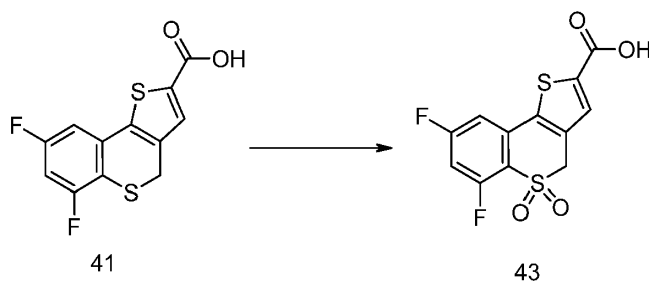
Se prepararon compuestos tales como la amida 39 utilizando el método sintético I. A una solución de 39 (25 mg, 0,067 mmoles) en dioxano/MeOH (1:1, 1 ml) se añadió HCl (solución 4 N en dioxano, 12 mg, 0,34 mmoles, 83  $\mu$ l) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el producto deseado 40 (6 mg, 33%).

6.15. Método sintético K: preparación de 5-óxido de ácido 6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico



Se prepararon compuestos tales como 41 utilizando los métodos sintéticos C y G. Se agitó ácido 41 (200 mg, 0,70 mmoles) y m-CPBA (77%) (152 mg, 0,70 mmoles) en diclorometano bajo agitación durante 3 horas. Se añadieron 100  $\mu$ l de dimetilsulfuro para desactivar el exceso de m-CPBA y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas. No se observó peróxido mediante una tira de ensayo de ácido peracético a bajo nivel y una tira de ensayo de peróxido. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa., proporcionando 42 (28,7 mg, 13,6%) en forma de un sólido blanco.

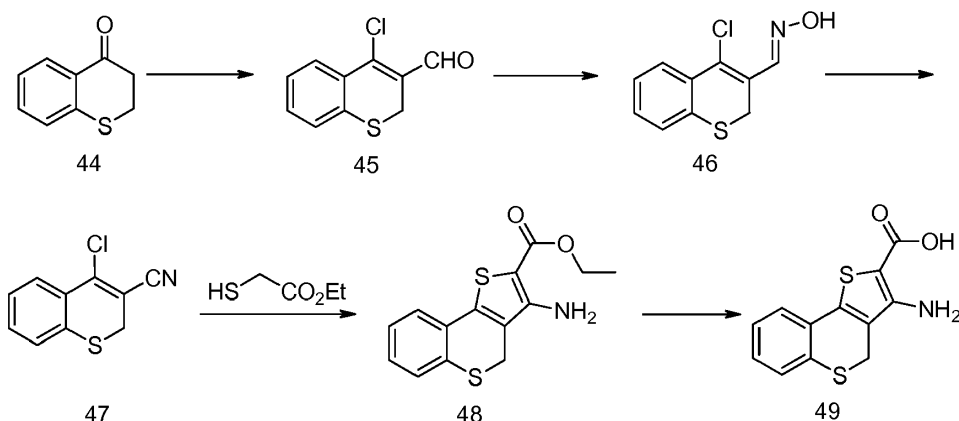
6.16. Método sintético L: preparación de 5,5-dióxido de ácido 6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico



Método 1: Ácido 6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico 41 (100 mg, 0,35 mmoles, 1,0 eq.) y m-CPBA (77%) (304 mg, 1,40 mmoles) en diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se desactivó con 100  $\mu$ l de dimetilsulfuro. No se observó peróxido mediante una tira de ensayo de ácido peracético a bajo nivel y una tira de ensayo de peróxido. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando **43** (13,1 mg, 12%) en forma de un sólido blanco.

Método 2: un sólido del ácido 41 (100 mg, 0,35 mmoles) en ácido peracético (al 35% en ácido acético, 0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con sulfuro de dimetilo y la mezcla resultante se agitó durante la noche. No se observó peróxido mediante una tira de ensayo de ácido peracético a bajo nivel y una tira de ensayo de peróxido. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo dos veces y se concentró al vacío. La purificación mediante HPCL preparativa proporcionó 43 (65 mg, 59%) en forma de un sólido blanco.

6.17. Método sintético M: preparación de ácido 3-amino-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico



5 Se añadió tiocromán-4-ona 44 (0,82 g, 1,0 eq., 5 mmoles) gota a gota a una solución de oxiclورو de fósforo (0,46 ml, 1,0 eq., 5 mmoles) en 5 ml de DMF a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de calentarla hasta 80°C durante 1,5 horas. A continuación, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se desactivó con solución acuosa de NaOAc 1 N y se extrajo con diclorometano (2x25 ml). La capa orgánica se concentró al vacío, proporcionando 45 en bruto, que se llevó a la etapa siguiente directamente sin purificación adicional.

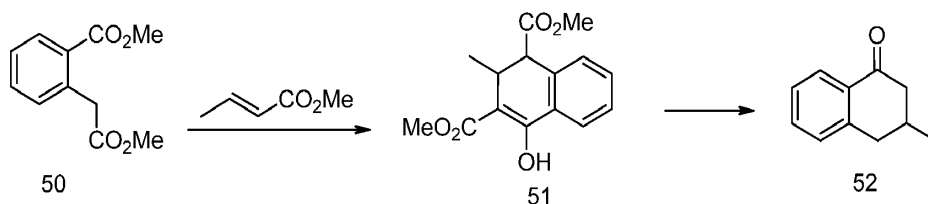
10 Una solución de 45 en bruto de la reacción anterior y NH<sub>2</sub>OH·HCl (420 mg, 6 mmoles) en isopropanol (10 ml) se calentó bajo reflujo durante 3 h. La reacción se concentró y se secó bajo alto vacío formando un sólido amarillo 46 (0,79 g) que era suficientemente puro para utilizar en la reacción siguiente sin purificación adicional.

15 A una solución de 46 en bruto (0,79 g, 3,5 mmoles) en 10 ml de tolueno se añadió SOCl<sub>2</sub> (1,19 g, 10 mmoles) y la reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró hasta formar un sólido amarillo-marrón 47 (0,62 g) y se utilizó directamente sin purificación adicional.

20 A una mezcla de tioglicolato de etilo (0,44 g, 1,2 eq., 3,6 mmoles) y carbonato de potasio (0,83 g, 6 mmoles) en isopropanol (10 ml) se añadió 33 en bruto (0,62 g, 3 mmoles) en isopropanol (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de calentarla hasta 80°C durante 2 h. La reacción se concentró tras enfriarla hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron hasta formar un residuo marrón-amarillo 48.

25 El éster de etilo 48 en bruto de la reacción anterior se hidrolizó con NaOH acuoso utilizando el método sintético J, proporcionando 49 en forma de un sólido marrón (112 mg, rendimiento global: 8,5% en 5 etapas).

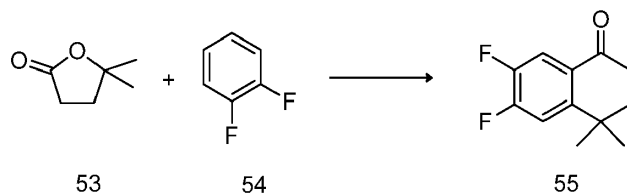
#### 6.18. Método sintético N: preparación de 3-metil-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona



30 A un matraz de fondo redondo de 50 ml con metanol (3 ml) se añadió metal sodio (130 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min para preparar el metóxido sódico. Se añadió 2-(2-metoxi-2-oxoetil)benzoato de metilo 50 (416 mg, 2 mmoles) y la reacción se agitó durante 10 min. Tras la adición de crotonato de metilo (300 mg, 3 mmoles), la reacción se calentó hasta 85°C durante 4 h. La reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron hasta formar un residuo marrón oscuro 51, que se utilizó directamente sin purificación adicional.

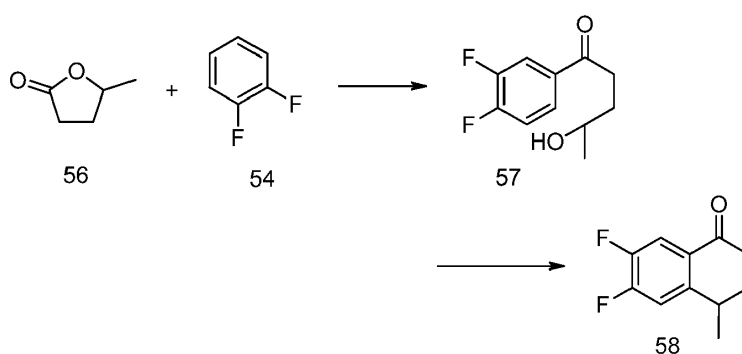
40 A un recipiente a alta presión con 51 en bruto procedente de la reacción anterior en DMSO seco (2 ml) se añadió cloruro sódico (100 mg) y se calentó hasta 200°C durante 2 h. La solución marrón oscuro se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con éter (25 ml x 3), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta formar un residuo marrón rojizo 52 (176 mg, 55% en 2 etapas).

45 6.19. Método sintético O: preparación de 6,7-difluoro-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona



5 A 5,5-dimetil-dihidro-furán-2-ona 53 (1,14 g, 10 mmoles) y 1,2-difluorobenceno 54 (1,14 g, 10 mmoles) en tubo sellado se añadió cloruro de aluminio (3,55 g, 12 mmoles) y la reacción se calentó a 100°C durante la noche. El residuo marrón oscuro resultante se disolvió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron, para obtener el producto deseado 55, que se utilizó directamente sin purificación adicional.

10 6.20. Método sintético P: preparación de 6,7-difluoro-4-metil-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona

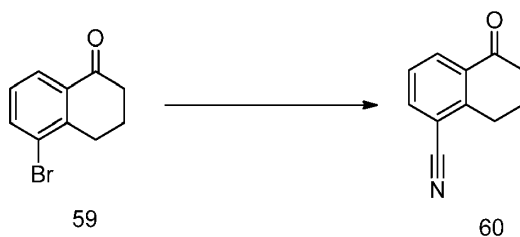


15 A 5-metil-dihidro-furán-2-ona 56 (1 g, 1,0 eq., 10 mmoles) y 1,2-difluorobenceno 54 (1,14 g, 1,0 eq., 10 mmoles) en tubo sellado se añadió cloruro de aluminio (3,55 g, 1,2 eq., 12 mmoles) y la reacción se calentó a 100°C durante la noche. El residuo marrón oscuro resultante se disolvió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico y se concentró, rindiendo 57 en bruto, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

20 A un tubo sellado con 57 en bruto procedente de la reacción anterior se añadió ácido trifluorometanosulfónico (1,5 g, 1,0 eq., 10 mmoles) y pentaóxido de fósforo (2,8 g, 2,0 eq., 20 mmoles) y el sólido se mezcló cuidadosamente con un agitador. La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 5 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua helada, se extrajo con éter (25 ml x 3), se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, proporcionando 58 (1,27 g) (65% en 2 etapas).

25

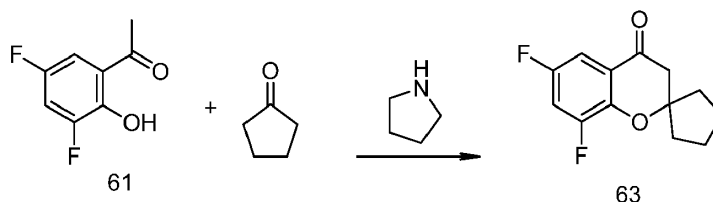
6.21. Método sintético Q: preparación de 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalén-1-carbonitrilo



30 Bajo N<sub>2</sub>, se suspendió bromuro **59** (1,00 g, 4,44 mmoles), cianuro de potasio (0,318 g, 4,88 mmoles), NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,145 g, 0,222 mmoles), trifetilfosfina (0,116 g, 0,444 mmoles) y cinc (0,087 g, 1,33 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) y después se calentó a 70°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O, solución hipersalina, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentró al vacío. El producto en BRUTO se cristalizó a partir de acetato de etilo caliente/hexanos, proporcionando nitrilo 60 (0,380 g, 2,21 mmoles, rendimiento: 50%) como sólido blanco cristalino.

35

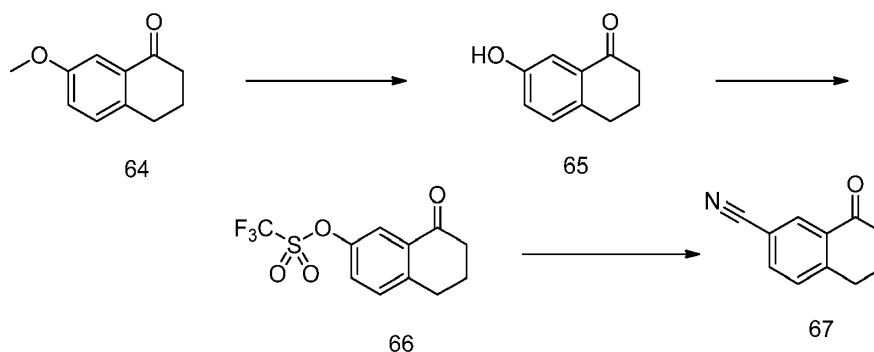
6.22. Método sintético R: preparación de 6,8-difluorospiro[cromán-2,1'-ciclopentán]-4-ona



5 A una solución de 3',5'-difluoro-2'-hidroxiacetofenona 61 (1,72 g, 10 mmoles) y ciclopentanona 62 (1,01 g, 12 mmoles) en tolueno (20 ml) se añadió pirrolidina (0,214 g, 3 mmoles) gota a gota. La solución marrón rojiza se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de calentarla bajo reflujo durante 6 h con una trampa de Dean-Stark en la parte superior para eliminar el agua generada. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo triturado y se extrajo con éter (50 ml x 3). Se agrupó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta formar un aceite marrón-amarillo 63, que se utilizó directamente sin purificación adicional.

10

#### 6.23. Método sintético S: preparación de 8-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalén-2-carbonitrilo



15 Bajo N<sub>2</sub>, se añadió éter 64 (0,700 g, 3,97 mmoles) a una suspensión de cloruro de aluminio (1,32 g, 9,92 mmoles) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente y después se sometió a reflujo durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se desactivó con H<sub>2</sub>O (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto en bruto se cristalizó mediante disolución en acetona (5 ml), seguido de la adición de hexanos (25 ml), después se enfrió durante la noche, proporcionando fenol 65 (0,536 g, 3,30 mmoles, rendimiento: 83%) en forma de un sólido cristalino naranja.

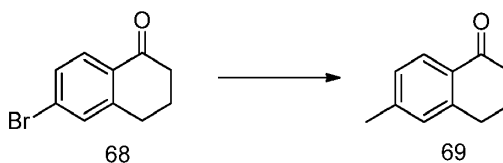
20

25 Bajo N<sub>2</sub>, se añadió 2,6-lutidina (0,418 g, 3,91 mmoles) y DMAP (0,079 g, 0,652 mmoles) a una suspensión de 65 (0,529 g, 3,26 mmoles) en DCM enfriada a -40°C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,11 g, 3,91 mmoles). La reacción se agitó a -40°C durante 5 minutos, se sacó del baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se lavó con H<sub>2</sub>O, HCl 1 N y solución hipersalina, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío, proporcionando triflato 66 (0,924 g, 3,14 mmoles, rendimiento: 96%) en forma de un sólido cristalino naranja.

30

35 Bajo N<sub>2</sub>, se suspendió triflato 66 (0,924 g, 3,14 mmoles), cianuro de potasio (0,224 g, 3,45 mmoles), NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,102 g, 0,157 mmoles), PPh<sub>3</sub> (0,082 g, 0,314 mmoles) y Zn (0,065 g, 1,00 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se calentó a 70°C durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O, solución hipersalina, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo-hexanos), proporcionando nitrilo 67 (0,408 g, 75%) en forma de un sólido cristalino blanco.

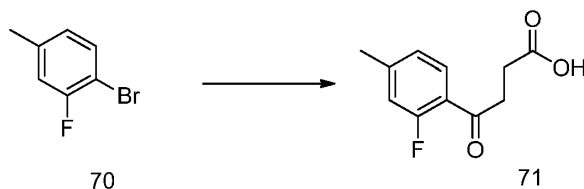
#### 6.24. Método sintético T: preparación de 6-metil-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona (4a)



40 Bajo N<sub>2</sub>, se suspendió bromuro 68 (1,00 g, 4,44 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,796 g, 0,689 moles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,84 g, 13,3 mmoles) en DMF (10 ml). Se añadió gota a gota trimetilboroxina (1,26 g, 10,0 mmoles) mediante jeringa a temperatura ambiente y después se calentó la reacción a 105°C durante la noche. La reacción en bruto se enfrió hasta la

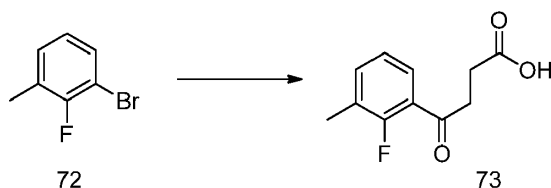
temperatura ambiente, se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O y solución hipersalina, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo-hexanos), proporcionando cetona 69 (0,648 g, rendimiento: 91%) en forma de un aceite transparente.

5 6.25. Método sintético U: preparación de ácido 4-(2-fluoro-4-metilfenil)-4-oxobutanoico y ácido 4-(2-fluoro-3-metilfenil)-4-oxobutanoico



10 Se introdujo 4-bromo-3-fluorotolueno 70 (1,34 g, 7,10 mmoles) en THF (70 ml) y se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 3,4 ml, 8,52 mmoles) durante 30 minutos. A continuación, esta reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. En otro matraz, se suspendió anhídrido succínico 3 (0,924 g, 9,23 mmoles) en THF (12 ml) y se enfrió a -78°C. La solución del anión seguidamente se transfirió gota a gota mediante cánula a la solución de anhídrido succínico durante 25 minutos. La reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente agitando  
15 durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo tres veces con solución acuosa de NaOH 3 N. Las partes acuosas agrupadas se enfriaron a 0°C, se acidificaron a pH~1 con HCl concentrado y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El ceto-ácido 71 se aisló en forma de un sólido amarillo (0,718 g, 48%) y se utilizó sin purificación adicional.

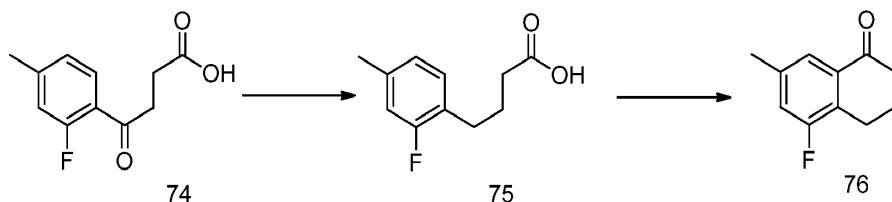
20



25 Se introdujo 3-bromo-2-fluorotolueno 72 (0,465 g, 2,46 mmoles) en THF (25 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 1,2 ml, 2,95 mmoles) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se cargó otro matraz de fondo redondo con anhídrido succínico (0,320 g, 3,20 mmoles) y THF (4 ml), se enfrió a -78°C y se dotó de un embudo de adición con camisa, que se enfrió a -78°C. Tras el periodo de agitación, la solución del anión se transfirió rápidamente al embudo de adición frío. La solución del anión se añadió a la solución de anhídrido durante 10 minutos. Tras agitar durante 90 minutos, la reacción se desactivó con una cantidad pequeña de agua mientras se encontraba todavía frío y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente lentamente durante la noche. La reacción se diluyó  
30 con acetato de etilo y se extrajo tres veces con solución acuosa de NaOH 1 N. Las capas acuosas agrupadas se enfriaron a 0°C y se acidificaron a pH~1 con HCl concentrado. Esta parte acuosa ácida se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, rindiendo el ácido 73 en forma de un sólido amarillo pálido (0,344 g, 67%), que se utilizó sin purificación adicional.

35

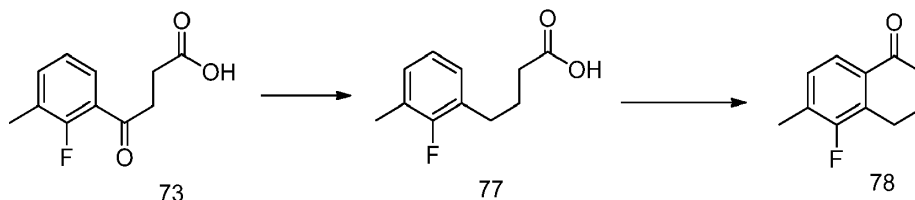
6.26. Método sintético V: preparación de 5-fluoro-7-metil-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona y 5-fluoro-6-metil-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona



40

Se disolvió cetoácido 74 (1,62 g, 7,71 mmoles) en TFA (8 ml) y se añadió trietilsilano (3,7 ml, 23,1 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante la noche, se concentró la reacción. El residuo se introdujo en acetato de etilo y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se extrajo tres veces con NaOH 3 N y las capas acuosas agrupadas se enfriaron a 0°C y se acidificaron con HCl concentrado a pH~1. Esta parte acuosa ácida se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El ácido 75 se aisló en forma de un sólido amarillo (1,06 g, 70%) y se utilizó sin purificación adicional. El ácido 75 (0,204 g, 1,04 mmoles) se disolvió en DCM (5 ml) y se trató con cloruro de oxalilo (0,9 ml, 10,4 mmoles) y 1 gota de DMF. Tras agitar durante 1 hora a temperatura ambiente esta reacción se concentró  
45

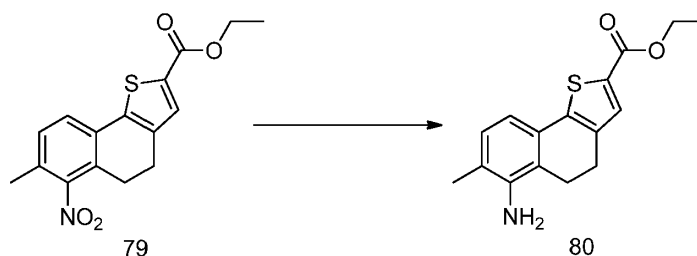
tres veces a partir de DCM. El aceite rojo-marrón aislado se introdujo en dicloroetano (26 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de aluminio (0,277 g, 2,08 mmoles) en partes. Tras agitar a 0°C durante 1 hora, la reacción se desactivó mediante la adición gota a gota de agua y solución acuosa de HCl 1 N. Esta parte acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El aceite marrón en bruto se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-2%-hexanos), rindiendo cetona 76 en forma de un aceite amarillo (0,122 g, 66%).



Se prepararon compuestos, tales como 72, utilizando el método sintético U. Se disolvió el cetoácido 73 (0,433 g, 2,06 mmoles) en THF (12 ml) y se añadieron 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado. Se añadió paladio al 10% sobre carbono (50% humectado, 0,150 g, 35% molar) y se selló el matraz. Se evacuó el matraz y se llenó nuevamente tres veces con nitrógeno y después se evacuó y llenó nuevamente tres veces con hidrógeno; el hidrógeno se añadió al matraz hasta que la presión alcanzó 50 psi. Tras 68 horas, se separó el catalizador mediante filtración utilizando Celite y acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y solución hipersalina, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, rindiendo el ácido 77 en forma de un aceite amarillo (0,333 g, 83%), que se utilizó sin purificación adicional.

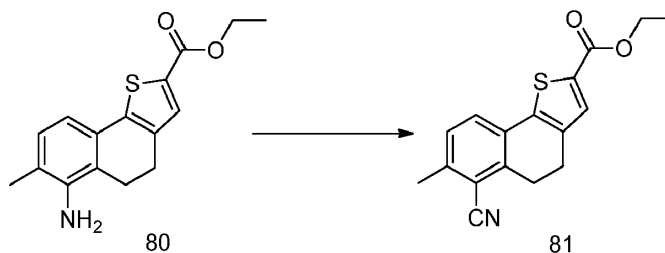
El ácido 77 (0,320 g, 0,163 mmoles) se disolvió en DCM (8,5 ml) y se trató con cloruro de oxalilo (1,5 ml, 16,3 mmoles) y 1 gota de DMF. Tras agitar durante 1 hora a temperatura ambiente esta reacción se concentró tres veces a partir de DCM. El aceite amarillo-marrón transparente aislado (0,419 g, cuant.) se introdujo en diclorometano (48 ml) y se enfrió a 0°C. A continuación, se añadió cloruro de aluminio (0,435 g, 3,26 mmoles) en partes. La reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente con agitación durante la noche y se desactivó mediante la adición gota a gota de agua y solución acuosa de HCl 1 N. Esta fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y la fase orgánica agrupada se lavó con solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub> y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El aceite amarillo-marrón en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-2%-hexanos), rindiendo cetona 78 en forma de un aceite amarillo (0,171 g, 59%).

6.27. Método sintético W: preparación de 6-amino-7-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de etilo (Esquema 32).

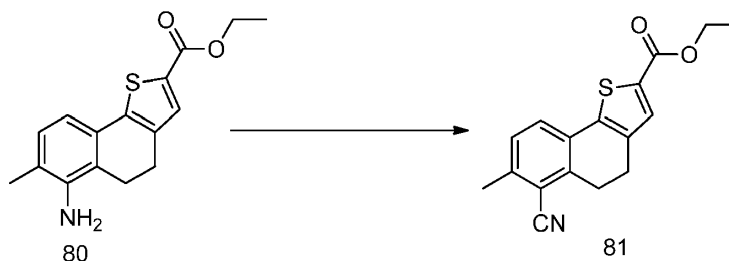


Se disolvió nitroéster 79 (0,2060 g, 0,6491 mmoles) en acetato de etilo (6,5 ml). Se añadió paladio al 10% sobre carbono (50% humectado, 0,0412 g, 10% molar) y se selló el matraz. Se evacuó el matraz y se llenó nuevamente tres veces con nitrógeno y después se evacuó y llenó nuevamente tres veces con hidrógeno (mediante balón). Se burbujeó hidrógeno a través de la reacción durante 5 minutos y se calentó la reacción a 55°C. Tras 6 horas a 55°C, se añadió más paladio al 10% sobre carbono (50% humectado, 0,0412 g, 10% molar) y la reacción se dotó de un balón de hidrógeno nuevo, siguiendo el mismo procedimiento de evacuación/nuevo llenado/purga utilizado anteriormente. La reacción se calentó a 55°C durante la noche. Se separó el catalizador mediante filtración utilizando Celite con acetato de etilo. Se concentró el filtrado, rindiendo 80 en forma de un sólido amarillo-marrón (0,190 g, cuant.).

6.28. Método X: preparación de 6-ciano-7-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de etilo

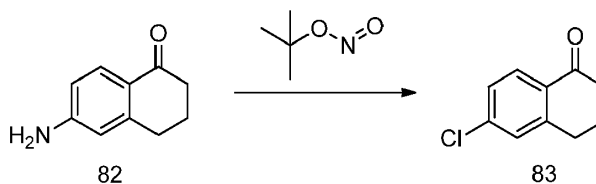


5 Método 1: Se introdujo anilina 80 (0,129 g, 0,448 mmoles) en agua (0,6 ml) y HCl concentrado (0,3 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de nitrito sódico (0,040 g, 0,584 mmoles) en agua (0,3 ml) y la reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. Tras el periodo de agitación, se añadió gota a gota una solución de cianuro de cobre (I) (0,048 g, 0,538 mmoles) y cianuro sódico (0,075 g, 1,52 mmoles) en agua (0,6 ml) al matraz de reacción. Tras agitar a 0°C  
10 durante 30 minutos, la reacción se calentó a 60°C durante 30 minutos. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El aceite naranja oscuro en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-5%-hexanos), rindiendo nitrilo 81 en forma de un sólido amarillo pálido (0,010 g, 8%).



15 Método 2: Se introdujo cianuro de cobre (I) (0,014 g, 0,156 mmoles) en DMSO seco (0,2 ml) y se calentó a 60°C. Se añadió t-butilnitrito (50,6 µl, 0,426 mmoles) en una parte. A continuación, se añadió una solución de 6-amino-7-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de etilo 80 (0,041 g, 0,142 mmoles) en DMSO (0,2 ml) gota a gota y la reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a 45°C y se añadió lentamente solución acuosa de HCl  
20 5 M. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El sólido amarillo-naranja en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-3%-hexanos), rindiendo 81 en forma de un sólido blanquecino (0,0082 g, 19%), que se encontraba contaminado con ~10% (según RMN) del producto secundario totalmente aromático (6-ciano-7-metilnafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de etilo).  
25

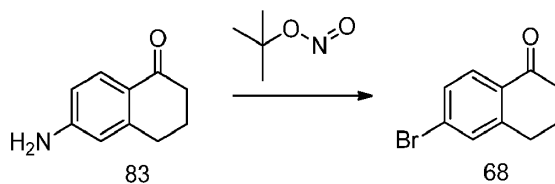
#### 6.29. Método Y: preparación de 6-cloro-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona



30 Bajo N<sub>2</sub>, se añadió gota a gota t-butil-nitrito (0,954 g, 9,30 mmoles) a temperatura ambiente a una suspensión bajo agitación de cloruro de cobre (II) (1,00 g, 7,44 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). La suspensión se calentó a 60°C, se añadió anilina 82 y la reacción se agitó a 60°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico, se lavó sucesivamente con HCl 1 N, H<sub>2</sub>O (3x) y solución hipersalina. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto en forma de aceite marrón. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo-hexanos), proporcionando cloruro 83 (0,785 g, 70%) en forma de un aceite transparente.  
35

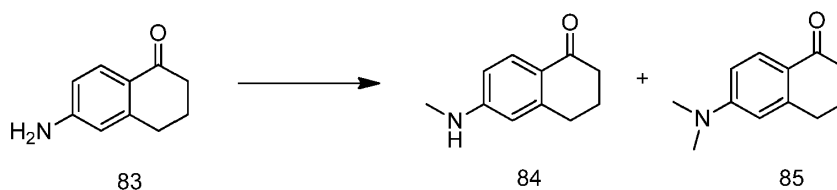
#### 40 6.30. Método Z: preparación de 6-bromo-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona





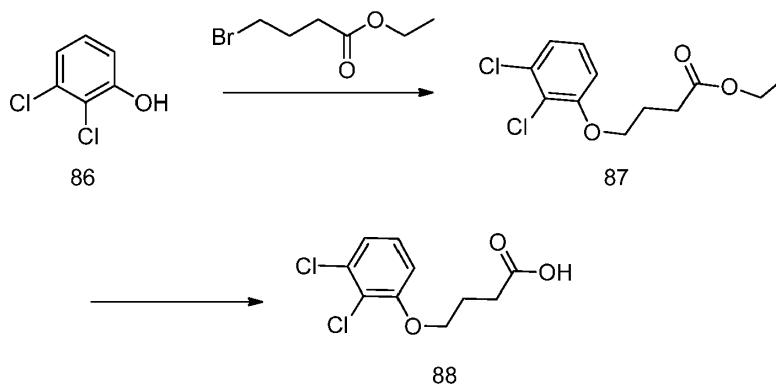
5 Bajo  $\text{N}_2$ , se añadió gota a gota t-butil-nitrito (2,05 g, 19,9 mmoles) a temperatura ambiente a una suspensión bajo agitación de bromuro de cobre (II) (3,56 g, 15,9 mmoles) en acetonitrilo (60 ml). La suspensión se calentó a  $60^\circ\text{C}$ , se añadió anilina 83 a la reacción y después se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante la noche. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se desactivó con HCl 2 N (200 ml) y después se extrajo tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío, proporcionando producto en bruto como aceite negro. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo-hexanos), proporcionando bromuro 68 (0,820 g, rendimiento: 27%) en forma de un sólido blanco.

15 6.31. Método AA: preparación de 6-(metilamino)-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona y 6-(dimetilamino)-3,4-dihidronaftalén-1(2H)-ona



20 A una solución de anilina 83 (0,4 g, 2,5 mmoles) en metanol se añadió yodometano (232  $\mu\text{l}$ , 3,7 mmoles) y carbonato sódico (1,05 g, 10 mmoles) y la reacción se agitó a  $62^\circ\text{C}$  durante 18 h. La reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo-hexanos), proporcionando una mezcla inseparable de 84 y 85 (0,32 g), que se utilizaron como mezcla en la etapa siguiente.

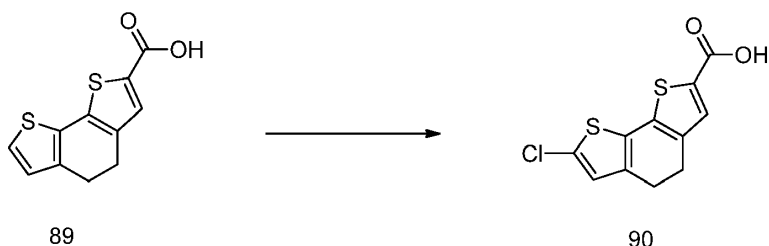
25 6.32. Método AB: preparación de ácido 4-(2,3-diclorofenoxi)butanoico



30 Una solución de 2,74 g de 2,3-diclorofenol (2,74 g, 16,8 mmoles), 4-bromobutanoato de etilo (2,6 ml, 18,5 mmoles),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,31 g, 16,8 mmoles) en 20 ml de DMF se agitó a  $100^\circ\text{C}$  durante 1 hora. CL-EM mostró que se había completado la reacción. Añadida el  $\text{H}_2\text{O}$  a la mezcla de reacción, el producto se separó de la fase acuosa y permaneció sobre el fondo del matraz. Se concentró la fase acuosa, recuperando 87 en forma de un aceite (3,5 g).

35 La mezcla de 1,8 g de 4-(2,3-diclorofenoxi)butanoato de etilo (1,8 g, 6,50 mmoles), 5 ml de NaOH 5 N (exceso) y 5 ml de THF se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante 2 horas. CL-EM mostró que se había completado la reacción. Se añadió HCl 1 N para neutralizar la mezcla de reacción y seguidamente se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío, proporcionando 88 en forma de un sólido blanco (1,1 g). Los intermediarios pudieron elaborarse adicionalmente en productos finales mediante la utilización del método general A.

6.33. Método AC: preparación de ácido cloro-4,5-dihidrobenzo[1,2-b:6,5-b']ditiófén-2-carboxílico



Se preparó el compuesto 89 mediante el método general B. Una mezcla de mg de ácido 4,5-dihidrobenzo[1,2-b;6,5-b']ditiófen-2-carboxílico (100 mg, 0,42 mmoles), NCS (83 mg, 0,63 mmoles) y 1,5 ml de THF se agitó a 55°C durante 1,5 horas. La reacción se siguió mediante CL-EM. Tras completarse la reacción, la mezcla se purificó mediante HPLC prep., recuperando 90 en forma de un sólido blanco (15 mg).

#### 6.34. Compuestos adicionales

Se prepararon numerosos compuestos y se sometieron a ensayo para su actividad en uno o más de los ensayos descritos en la presente memoria. Algunos de dichos compuestos se listan posteriormente, en la Tabla 1, en la que la columna "Prep" indica el método sintético general utilizado para preparar el compuesto nombrado (el símbolo "+" indica que el compuesto se obtuvo comercialmente). La columna "Método de HPLC y tiempo (min)" se refiere a las condiciones de HPLC siguientes:

A: Sunfire C (18 5 µm 4,6 x 50 mm, 10% a 90% B, tiempo de gradiente=2 min, caudal = 3,5 ml/min, longitud de onda=220 y 254 nm, solvente A=acetato amónico acuoso 10 mM, solvente B=acetonitrilo.

B: Sunfire C (18 3,5 µm 4,6 x 50 mm, 5% a 100% B, tiempo de gradiente=4 min, caudal=3 ml/min, longitud de onda=220 y 254 nm, solvente A=agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, solvente B=95% metanol/5% agua con ácido trifluoroacético al 0,1% (v/v).

C: Sunfire C (18 3,5 µm 4,6 x 50mm, 10% a 90% B, tiempo de gradiente=2 min, caudal=3 ml/min, longitud de onda=220 y 254 nm, solvente A=acetato amónico acuoso 10 mM, solvente B=acetonitrilo.

D: X-Bridge RP18 3,5 µm 4,6 x 50mm, 10% a 90% B, tiempo de gradiente=2 min, caudal=3,5 ml/min, longitud de onda=220 y 254 nm, solvente A=acetato amónico acuoso 10 mM, solvente B=acetonitrilo.

E: X-Bridge RP18 3,5 µm 4,6 x 50mm, 10% a 90% B, tiempo de gradiente=2 min, caudal=3,5 ml/min, longitud de onda=220 y 254 nm, solvente A=agua nanopura filtrada a través de carbono del propio laboratorio, solvente B=95% metanol/5% de agua con ácido trifluoroacético al 0,1% (v/v).

F: Sunfire C (18 5 µm 4,6 x 50 mm, 10% a 90% B, tiempo de gradiente=2 min, caudal=3,5 ml/min, longitud de onda=254 y 280 nm, solvente A=agua purificada, solvente B=95% metanol/5% agua con ácido trifluoroacético al 0,1% (v/v).

G: Sunfire C (18 3,5 µm 4,6 x 50 mm, 5% a 100% B, tiempo de gradiente=4 min, caudal=3 ml/min, longitud de onda=220 y 254 nm, solvente A=acetato amónico acuoso 10 mM, solvente B=acetonitrilo.

H: Sunfire C (18 3,5 µm 4,6 x 50 mm, 10% a 90% B, tiempo de gradiente=2 min, caudal=3 ml/min, longitud de onda=220 y 254. Solvente A=formato amónico acuoso 10 mM (aq.), solvente B=acetonitrilo.

I: Sunfire C (18 3,5 µm 4,6 x 50 mm, 10% a 90% B, tiempo de gradiente=6 min, caudal=3 ml/min, longitud de onda=220 y 254. Solvente A=formato amónico acuoso 10 mM (aq.), solvente B=acetonitrilo.

J: Sunfire C (18 3,5 µm 4,6 x 50 mm, 10% a 90% B, tiempo de gradiente=4 min, caudal=3 ml/min, longitud de onda=220 y 254. Solvente A=formato amónico acuoso 10 mM (aq.), solvente B=acetonitrilo.

K: Sunfire C (18 3,5 µm 4,6 x 50 mm, 10% a 90% B, tiempo de gradiente=2 min, caudal=3,5 ml/min, longitud de onda=220 y 254. Solvente A=formato amónico acuoso 10 mM (aq.), solvente B=acetonitrilo.

L: Sunfire C (18 3,5 µm 4,6 x 50 mm, 10% a 90% B, tiempo de gradiente=4 min, caudal=3 ml/min, longitud de onda=220 y 254 nm, solvente A=acetato amónico acuoso 10 mM, solvente B=acetonitrilo.

La columna "IC<sub>50</sub>" proporciona la IC<sub>50</sub> de los compuestos medida utilizando el ensayo de unión descrito en la presente memoria, en la que: \*\*\*\* significa un valor inferior o igual a 0,05 µM; \*\*\* significa un valor inferior o igual a 0,1 µM; \*\* significa un valor inferior o igual a 1,0 µM; \* significa un valor inferior o igual a 2,0 µM; y -- significa que la IC<sub>50</sub> no ha sido determinada. La columna "EC<sub>50</sub>" proporciona la EC<sub>50</sub> de los compuestos utilizando el ensayo de informador descrito en la presente memoria, en la que: \*\*\*\* significa un valor inferior o igual a 0,05 µM; \*\*\* significa un valor inferior o igual a 0,1 µM; \*\* significa un valor inferior o igual a 0,5 µM; \* significa un valor inferior o igual a 1,0 µM; y -- significa que la IC<sub>50</sub> no ha sido determinada.

Tabla 1

Compuesto	Prep.	Método de HPLC y tiempo (min)	Pureza (%)	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
N-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	†	n/a	90	***	****

N,N-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	†	n/a	90	**	****
4,5-Dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de metilo	†	n/a	90	**	****
N-ciclopropil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	†	n/a	90	>2	****
4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxilato de metilo	†	--	97	**	--
8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxilato de etilo	†	--	97	>2	--
Ácido 8-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,433)	100	**	****
Ácido 6-cloro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	A (1,802)	100	***	****
6-cloro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (2,14)	98,5	**	****
Ácido 8-bromo-5,5-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	A (2,027)	99,1	>2	-
Ácido 6-bromo-7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	F,B	A (1,68)	99	****	****
Ácido 6-cloro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,625)	99	**	****
Ácido 6-metoxi-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,397)	98,3	>2	**
Ácido 6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,5)	93,6	**	****
Ácido 6-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,617)	97,7	*	****
Ácido 6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,35)	99,7	****	****
Ácido 6,7-dicloro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,515)	98,3	****	****
Ácido 7,9-dimetil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,902)	99,6	>2	****
Ácido 6,8-dimetil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,752)	99,6	**	****
6-cloro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	A	A (2,043)	99,8	**	****
6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,895)	99,9	****	****
6-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (2,052)	98,6	**	****
6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (2,003)	99,9	****	****
7,9-dimetil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (2,13)	99,1	*	****
6,8-dimetil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (2,152)	99,9	*	****
6,7-dicloro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (2,175)	97	***	****
Ácido 8-nitro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,302)	99,6	**	****
Ácido 7,8-dicloro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	A (1,59)	97,1	***	****
7,8-dicloro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (2,433)	99,9	**	****
Ácido 7-cloro-6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,488)	98,9	***	****
Ácido 6-bromo-8-cloro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,608)	98,9	**	****
7-ciano-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,622)	97,9	>2	> 1
7-cloro-6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,938)	96,2	****	****
Ácido 6-cloro-7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	D,B	A (1,51)	98,3	****	****
Ácido 7-metoxi-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A	97	*	***
Ácido 6-fluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	A (1,355)	95,3	****	****
Ácido 8-bromo-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,403)	99,7	***	****
Ácido 7,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,362)	99	***	****
Ácido 6-fluoro-7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	E,B	A (3,69)	97	***	****
7-metoxi-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,713)	96,9	**	***
6-fluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,873)	100	****	****
8-bromo-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,957)	98,7	**	****
7,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,882)	99,2	***	****
6-bromo-7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,975)	98,1	****	****
6-cloro-7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,94)	98,3	****	****
Ácido 6-ciano-7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	F, B	A (1,696)	99,2	****	****
6-cloro-7-metoxi-N-(2-metoxietil)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (2,812)	98,6	**	****
6-cloro-N-(2-hidroxietil)-7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,992)	99,4	**	****
N-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-6-cloro-7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,67)	100	**	****
6-cloro-N-(2-cianoetil)-7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (2,158)	99,9	**	****

6-cloro-7-metoxi-N-(2-morfolinoetil)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (2,058)	99,7	**	****
Ácido 7-fluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	A (1,457)	97,1	**	****
6-fluoro-N-(2-metoxietil)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,933)	100	***	****
7-fluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,728)	100	****	****
N-(2-cianoetil)-6-fluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,897)	100	***	***
N-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-6-fluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,335)	100	**	****
6-fluoro-N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,667)	100	**	****
6-ciano-7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,563)	97,4	**	****
Ácido 7-(trifluorometil)-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	H,A	A (1,755)	94,6	--	--
N-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)-6-fluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,697)	97,2	>2	**
6-fluoro-N-(oxazol-2-ilmetil)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,872)	100	***	****
Ácido 6,8-difluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	A (1,498)	98,8	**	****
Ácido 6,7-difluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,303)	97,1	**	****
6-fluoro-7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,685)	96,1	***	****
6,8-difluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,728)	100	****	****
6,7-difluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,667)	98,1	****	****
Ácido 7,8-difluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	A	A (2,067)	98,1	****	****
Ácido 9-(trifluorometil)-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	H,A	A (1,567)	95,1	**	****
Ácido 8-isopropil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,827)	95,6	>2	***
Ácido 6-cloro-9-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,603)	94,9	**	****
Ácido 8-ciano-7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	F, B	A (1,163)	97,7	>2	> 1
7,8-difluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,773)	100	****	****
9-(trifluorometil)-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,757)	100	****	****
8-isopropil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,945)	100	>2	*
Ácido 6-ciano-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,312)	95	***	****
Ácido 6,7-difluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	A (1,308)	99,6	****	****
Ácido 6,9-dimetil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,358)	96,5	*	****
Ácido 8-bromo-6-cloro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,432)	97,8	****	****
6-cloro-9-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,812)	98,9	****	****
Ácido 7-cloro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,362)	97,7	***	****
Ácido 8-cloro-6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,333)	99	****	****
Ácido 7-fluoro-6-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,333)	99,6	**	****
6-ciano-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,492)	95,1	**	****
6,7-difluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,793)	98,2	****	****
6,9-dimetil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,823)	99,6	***	****
8-bromo-6-cloro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (2,013)	96,7	**	****
7-cloro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,805)	99,8	***	****
8-cloro-6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,825)	99,6	***	****
7-fluoro-6-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,807)	97	****	****
Ácido 6,9-dicloro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,337)	95,7	***	****
Ácido 6-ciano-7-fluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	A (1,225)	100	****	****
6,9-dicloro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,852)	94,3	****	****
Ácido 7-(metilamino)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	AA, B, B	A (1,17)	95	*	****

Ácido 7-(dimetilamino)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	AA, B, B	A (1,318)	96,3	*	**
Ácido 8-ciano-7-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1.228)	99,9	>2	***
Ácido 7-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,203)	99	*	****
1-(6,7-dicloro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carbonil)pirrolidín-3-carbonitrilo	I	A (2,132)	96,5	***	****
Ácido 9-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,182)	98,4	**	****
Ácido 8-cloro-7-(trifluorometil)-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1.498)	96,7	**	****
(6,7-dicloro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-il)(3-fluoropirrolidín-1-il)metanona	I	A (2,225)	99,1	**	****
8-cloro-7-(trifluorometil)-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (2,032)	98,1	>2	**
(6-cloro-7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-il)(3-fluoropirrolidín-1-il)metanona	I	A (2,108)	100	****	****
1-(6-cloro-7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carbonil)pirrolidín-3-carbonitrilo	I	A (2,013)	100	***	****
9-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,61)	100	****	****
(6-fluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-il)(3-fluoropirrolidín-1-il)metanona	I	A (2,048)	100	**	****
1-(6-fluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carbonil)pirrolidín-3-carbonitrilo	I	A (1,958)	100	***	****
1-(6,7-dicloro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carbonil)pirrolidín-3-ona	I	A (2,062)	98,7	***	****
Ácido 7,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,252)	97,2	*	--
Ácido 7,8,9-trifluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1.335)	99,9	****	****
8-cloro-6-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,455)	98,4	**	****
Ácido rac-1-(6,7-dicloro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carbonil)-4-(2-fluorofenil)pirrolidín-3-carboxílico	I	A (2,088)	95,9	****	****
Ácido 6,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,19)	98,4	***	****
Ácido 6-cloro-9-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,293)	96,9	**	****
7,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,728)	100	****	****
7,8,9-trifluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,76)	100	****	****
6,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,618)	99,7	****	--
6-cloro-9-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,755)	100	****	****
7-(dimetilamino)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,758)	99	*	--
8-cloro-6-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,933)	100	**	****
(6-cloro-7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-il)(3-metoxipirrolidín-1-il)metanona	I	A (2,085)	100	****	****
(6-fluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-il)(3-metoxipirrolidín-1-il)metanona	I	A (2,063)	100	****	****
6-cloro-8-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	A (1,503)	95,5	****	****
6-cloro-8-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (2,063)	100	****	****
(6,7-difluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-il)(3-fluoropirrolidín-1-il)metanona	I	A (2,133)	100	***	****
(8-cloro-6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-il)(3-fluoropirrolidín-1-il)metanona	I	A (2,142)	100	**	****
6-fluoro-8-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	H,A	A (1,433)	97,2	****	****
Ácido 8-cloro-7,9-dimetil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	I	A (1,487)	98,4	**	****
Ácido 6-fluoro-8-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	A (1,318)	97,2	**	****
Ácido 9-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,693)	100	>2	--
5,5-Dióxido de ácido 4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	L	A (1,755)	100	****	****
Ácido 8,9-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	A (1,847)	100	*	--
Ácido 6,7-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	A (1,788)	100	**	--

Ácido 7,8-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	A (1,758)	99,4	*	--
Ácido 4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	G, C	A (1,595)	99,5	**	--
8,9-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,857)	100	**	--
6,7-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,782)	100	**	--
7,8-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,777)	100	*	--
5-Óxido de ácido 4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	K	A (1,233)	100	*	--
5,5-Dióxido de 4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxamida	I	A (1,6)	98,5	**	****
Ácido 8-metil-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	G, C	A (1,748)	98,2	>2	--
Ácido 8-cloro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	G, C	A (1,808)	96	*	--
8-metil-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxamida	I	A (2,698)	100	*	****
8-cloro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxamida	I	A (2,761)	100	**	****
Ácido 8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	G, C	A (2,527)	98	***	****
5,5-dióxido de ácido 8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	L	A (1,94)	100	**	****
Ácido 6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	G, C	A (2,228)	100	***	****
5,5-dióxido de ácido 6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	L	A (1,543)	100	***	****
5,5-dióxido de ácido 8-metoxi-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	G, C, L	A (1,647)	100	>2	**
5,5-dióxido de ácido 6-metoxi-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	G, C, L	A (1,642)	100	>2	*
Ácido 6,9-dimetil-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	G, C	A (2,408)	100	>2	****
5,5-dióxido de ácido 6,9-dimetil-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	L	A (1,885)	95,6	>2	**
Ácido 18-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	G, C	A (2,363)	100	***	****
5,5-dióxido de ácido 7,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	L	A (1,788)	99,2	*	**
Ácido 3-amino-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	M	A (1,475)	94,4	**	****
Ácido 7-cloro-5,5-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	O, C	A (1,525)	96,1	*	****
Ácido 7,8-difluoro-5,5-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	O, C	A (1,502)	100	*	****
Ácido 4-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	N, C	A (1,352)	98,3	*	****
Ácido 7,8-difluoro-5-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	P, C	A (1,467)	99,7	**	****
7,8-difluoro-5-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,89)	100	****	****
4-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,832)	99,7	****	****
7-cloro-5,5-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (2,077)	100	**	****
Ácido 6,9-difluoro-5-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	P, C	A (1,383)	98,6	****	****
6,9-difluoro-5-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,84)	98,9	****	****
Ácido 7-cloro-5-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	P, C	A (1,475)	100	**	****
7-cloro-5-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,982)	98,9	***	****
Ácido 6,8-difluoro-5-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	P, C	A (1,442)	100	****	****
6,8-difluoro-5-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,903)	100	****	****
Ácido 8-difluoro-5-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	P, C	A (1,348)	100	****	****
8-fluoro-5-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,837)	100	****	****
Ácido 6,9-difluoro-5,5-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	O, C	A (1,43)	96,2	**	****
6,9-difluoro-5,5-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,962)	100	****	--
Ácido 5-etil-6,9-difluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	P, C	A (1,457)	96,7	**	****

5-etil-6,9-difluoro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (1,968)	99,1	****	****
Ácido 6,8-difluoro-4,4-dimetil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	R, C	A (1,39)	100	**	--
6,8-difluoro-4,4-dimetil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,878)	100	**	**
Ácido 7,8-dimetil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	G, A	A (1,375)	98,6	**	****
Ácido 7,8-dimetil-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	G, C	A (1,458)	100	>2	--
Ácido 7-fluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	G, C	A (1,542)	99,3	**	****
Ácido 7,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	G, C	A (1,377)	100	**	--
Ácido 8-cloro-7-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	G, A	A (1,438)	98,7	**	****
Ácido 6-fluoro-7-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	G, A	A (1,328)	98,9	**	****
Ácido 8-fluoro-6-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	G, A	A (1,355)	100	***	****
Ácido 8-fluoro-7-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	G, A	A (1,343)	98,4	***	****
Ácido 8-ciano-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	G, A	A (1,165)	99	>2	--
Ácido 8-ciano-6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	G, A	A (1,232)	97,4	**	--
Ácido 8-carbamoyl-6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	G, A	A (0,937)	100	>2	--
7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de etilo	B	G (3.478)	92,9	>2	**
7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	G (1.628)	100	*	****
6-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de etilo	B	G (3.593)	87,2	>2	**
8-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de etilo	B	G (3.518)	91,5	>2	> 1
Ácido 6-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	G (1.713)	100	>2	****
Ácido 8-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	G (1.712)	100	>2	**
N-hidroxi-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	G (2.112)	96,6	****	****
Ácido 8-ciano-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	S, B	G (1.69)	97,7	>2	*
Ácido 7-ciano-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	Q, B	G (1.577)	100	>2	*
Ácido 6-ciano-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	Q, B	G (1.587)	97,6	***	****
7-ciano-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de etilo	Q, B	G (3.281)	100	>2	--
6-ciano-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de etilo	Q, B	G (3.295)	99,6	>2	--
7-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de etilo	T, B	G (3.793)	99,2	>2	--
7-cloro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de etilo	Y, B	G (3.846)	99,7	>2	--
Ácido 7-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	T, B	G (1.825)	98,9	**	--
Ácido 7-cloro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	Y, B	G (1.905)	97,3	**	--
Ácido 7-bromo-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	Z, B	G (2)	97,1	**	****
Ácido 9-bromo-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	G (1.808)	100	>2	--
Ácido 9-ciano-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	G (1.63)	100	>2	--
Ácido 4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	L (1.35)	100	**	****
4,5-Dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de metilo	B	L (3.713)	96,5	*	****
(2-(4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamido)etil)carbamato de terc-butilo	I	L (2.906)	98,5	*	****
N-(2-aminoetil)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	J	L (1.483)	100	*	**
Ácido 8-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	L (1.385)	94,9	--	--
N-(2-hidroxietil)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	L (2.02)	100	**	****
N-(2-(dimetilamino)etil)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	L (1.77)	99,2	>2	--
N-(2-morfolinoetil)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	L (2.268)	100	>2	--
N-(2-(piperidin-1-il)etil)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	L (2.007)	100	**	*
N-propil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	L (2.84)	100	***	**
N-butil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	L (3.105)	100	**	--
N-etil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	L (2.588)	99,1	**	--
4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	L (2.138)	100	****	****

Ácido 4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A, J	L (1.188)	100	*	--
Ácido 8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A, J	L (1.255)	100	**	--
Ácido 5-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	L (1.505)	98,7	**	****
4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	L (1.903)	100	****	****
6-ciano-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	L (1.92)	97,7	**	****
5-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	L (2.348)	99,4	****	****
8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	L (2.02)	100	****	****
Ácido 5,5-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	L (1.635)	100	**	--
8-fluoro-4-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxilato de etilo	B	L (3.68)	100	>2	--
Ácido 8-fluoro-4-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	B	L (1.407)	100	**	--
Ácido 4,4-dimetil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	B	L (1.462)	100	>2	--
Ácido 8-cloro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	B	L (1.488)	99,1	**	****
8-fluoro-4-metil-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	L (2.237)	100	***	****
5,5-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	L (2.525)	100	****	****
8-cloro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	L (2.292)	100	**	--
Ácido 8-metoxi-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1.502)	100	>2	--
Ácido 6,8-dicloro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1.788)	99,6	****	****
Ácido 7-(trifluorometil)-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxílico	A	A (1,39)	99,6	**	****
1-(7-cloro-6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carbonil)pirrolidín-3-carbonitrilo	I	A (2,01)	99,7	**	****
1-(7-cloro-6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carbonil)-4-(2-fluorofenil)pirrolidín-3-carboxilato de metilo	I	A (2,413)	100	***	****
Ácido 1-(7-cloro-6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carbonil)-4-(2-metoxifenil)pirrolidín-3-carboxílico	I	A (1,715)	96	**	****
7-cloro-6-fluoro-N-(2-morfolinoetil)-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (1,84)	100	>2	**
7-cloro-6-fluoro-N-(2-metoxi-2-metilpropil)-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carboxamida	I	A (2,16)	99,6	>2	**
Ácido 1-(7-cloro-6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]cromén-2-carbonil)-4-(tiofén-2-il)pirrolidín-3-carboxílico	I	A (1,585)	99,5	**	****
6,7-difluoro-N-(piridín-2-ilmetil)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (2,005)	99	****	****
6,8-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de etilo	B	K (2.52)	99,5	*	***
Ácido 6,8-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	B (4.13)	98,5	****	****
6,8-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	C (1.95)	99,6	**	****
2-(6,8-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamido)acetato de metilo	I	D (1.73)	99,3	*	***
Ácido 2-(6,8-dimetil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamido)acético	J	E (2.14)	98,1	**	***
6-fluoro-8-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de etilo	U,V,B	D (2.14)	98,8	**	****
6-fluoro-7-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de etilo	B	D (2.26)	94,7	**	****
Ácido 6-difluoro-8-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	E (2.37)	100	****	****
Ácido 6-cloro-7-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	D (1.29)	95,3	***	****
7-metil-6-nitro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de etilo	B	D (2.04)	97,6	***	****
6-cloro-7-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	D (1.7)	99,3	****	****
6-fluoro-8-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	D (1.56)	99,4	****	****
Ácido 7-metil-6-nitro-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	D (1.15)	98,5	****	****
1-(6-fluoro-8-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carbonil)-4-fenilpirrolidín-3-carboxilato de metilo	I	D (2.01)	97,4	**	****

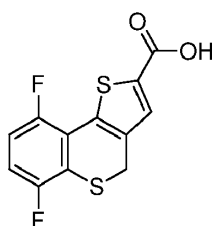


6-ciano-7-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de etilo	B,W, X	D (1.98)	99,2	****	****
6-fluoro-7-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxilato de etilo	U,V,B	D (2.15)	98,8	**	--
Ácido 6-fluoro-7-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	E (2.38)	99,4	***	****
6-fluoro-7-metil-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	D (1.56)	98,1	****	****
N-(cianometil)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (2,08)	99,8	****	****
Ácido 1-(4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carbonil)pirrolidín-2-carboxílico	I	A (1,47)	99,4	>2	--
2-(4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamido)acetato de metilo	I	A (2,08)	98	**	****
N-(2-cianopropán-2-il)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	A (2,23)	95,3	**	**
Ácido 2-(4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamido)acético	I	A (1,45)	99,9	***	****
Ácido (4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carbonil)sulfámico	I	K (1.58)	99,1	*	--
N-(metilsulfonyl)-4,5-dihidronafto[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	K (1.58)	99,7	>2	--
Ácido 5,6-dihidro-4H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	K (1.65)	97,9	**	--
Ácido 9-fluoro-5,6-dihidro-4H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	K (1.69)	99,5	**	--
5,6-dihidro-4H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	K (2.09)	98,5	****	****
9-fluoro-5,6-dihidro-4H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	K (2.11)	100	***	****
4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepín-2-carboxamida	I	K (1.91)	100	****	****
Ácido 5-acetil-4,5-dihidrotieno[3,2-c]quinolín-2-carboxílico	A	K (1.4)	100	*	***
Ácido 4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepín-2-carboxílico	A	K (1.49)	95,8	**	****
N-(2-hidroxietil)-5,6-dihidro-4H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	K (2)	96,7	**	***
N-(2-metoxietil)-5,6-dihidro-4H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	K (2.25)	99,8	>2	**
Ácido 9-cloro-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepín-2-carboxílico	A	K (1.66)	99,8	**	***
9-cloro-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepín-2-carboxamida	I	K (2.07)	97,6	**	***
Ácido 9-fluoro-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepín-2-carboxílico	A	K (1.56)	97,6	**	****
9-fluoro-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepín-2-carboxamida	I	K (1.94)	98,1	***	****
9-fluoro-N-(2-metoxietil)-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepín-2-carboxamida	I	K (2.11)	96,4	>2	**
Ácido 7-cloro-8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	G, C	K (1.74)	100	***	****
Ácido 6,8-dicloro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	G, C	K (1.68)	95,1	**	****
7-cloro-8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxamida	I	K (2.06)	97,2	***	****
6,8-dicloro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxamida	I	K (2.17)	97,5	*	****
5,5-dióxido de ácido 7-cloro-8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	G, C, L	K (1.36)	96,8	*	****
Ácido 7,8-dicloro-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepín-2-carboxílico	A	J (1.79)	96,6	**	****
7,8-dicloro-4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]oxepín-2-carboxamida	I	K (2.04)	95,8	*	****
Ácido 6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	C, G	I (2.31)	99,7	****	****
6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxamida	I	H (2.05)	98,4	****	****
5,5-dióxido de ácido 6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	C,G,L	H (1.27)	99	**	**
Ácido 6-cloro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	C, G	H (1.77)	99	*	****
5-óxido de ácido 6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	C, G, K	H (0.93)	92,3	>2	**

6-cloro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxamida	I	H (1.83)	97,1	**	****
Ácido 4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]tiepín-2-carboxílico	C, G	H (1.42)	96,8	>2	***
4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]tiepín-2-carboxamida	I	H (1.72)	97,7	***	****
Ácido 6,7-dicloro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	C, G	H (1.48)	98,8	***	****
Ácido 6,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	C, G	H (1.3)	99,5	****	****
6,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxamida	I	H (1.73)	99,7	****	****
6,7-dicloro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxamida	I	H (2.03)	96,5	***	****
6,6-dióxido de ácido 4,5-dihidrobenczo[b]tieno[2,3-d]tiepín-2-carboxílico	B, L	H (0.97)	100	>2	*
1-(6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carbonil)pirrolidín-3-carboxilato de metilo	I	H (2.07)	97,9	**	****
Ácido 1-(6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carbonil)pirrolidín-3-carboxílico	I	H (1.37)	97,5	**	****
Ácido 7-cloro-6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	C, G	H (1.4)	98,1	****	****
7-cloro-6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxilato de etilo	C, G	H (2.64)	98,3	**	***
7-cloro-6-fluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxamida	I	H (1.91)	96,2	****	****
(6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-il)(2-(hidroximetil)pirrolidín-1-il)metanona	I	H (1.92)	96,7	**	***
(6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-il)(3-hidroxipirrolidín-1-il)metanona	I	H (1.74)	97,1	***	****
(6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-il)(3-hidroxipirrolidín-1-il)metanona	I	H (1.74)	96,2	****	****
1-(6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carbonil)pirrolidín-3-ona	I	H (1.93)	95,5	****	****
(6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-il)(3-metoxipirrolidín-1-il)metanona	I	H (2.06)	96,7	***	****
2-(1-(6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carbonil)pirrolidín-2-il)acetato de terc-butilo	I	H (2.5)	98,4	>2	--
(6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-il)(2-(metoximetil)pirrolidín-1-il)metanona	I	H (2.23)	97,7	>2	--
Ácido 1-(6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carbonil)pirrolidín-2-carboxílico	I	H (1.34)	100	*	--
Ácido 1-(6,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carbonil)pirrolidín-3-carboxílico	I	H (1.31)	96,7	***	****
Ácido 1-(6,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carbonil)pirrolidín-2-carboxílico	I	H (1.29)	94,7	**	--
Ácido 1-(6,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carbonil)-3-hidroxipirrolidín-2-carboxílico	I	H (1.18)	100	>2	--
Ácido 6-cloro-8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	C, G	H (1.4)	99,3	****	****
6-cloro-8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxilato de etilo	C, G	H (2.66)	95,3	>2	--
6-cloro-8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxamida	I	H (1.9)	96,8	***	****
Ácido 6,7,8-trifluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	C, G	H (1.41)	96,8	****	****
6,7,8-trifluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxamida	I	H (1.882)	95	****	****
(S)-(6,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-il)(3-fluoropirrolidín-1-il)metanona	I	H (2.08)	96,6	***	****
(S)-(7-cloro-8-fluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-il)(3-fluoropirrolidín-1-il)metanona	I	H (2.243)	97,9	**	****
(S)-(6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-il)(3-fluoropirrolidín-1-il)metanona	I	H (2.09)	96,8	**	****
Ácido 8-fluoro-6-metil-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	C, G	H (1.405)	97,7	**	****
Ácido 8-fluoro-7-metil-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico	C, G	H (1.403)	98,7	***	****
Ácido 5,6-dihidro-4H-benczo[6,7]ciclohepta[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	K (1.647)	97,7	--	*
Ácido 9-fluoro-5,6-dihidro-4H-benczo[6,7]ciclohepta[1,2-b]tiofén-2-carboxílico	B	K (1.69)	99,5	--	*
5,6-dihidro-4H-benczo[6,7]ciclohepta[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	K (2.087)	98,5	****	****

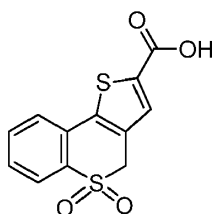
9-fluoro-5,6-dihidro-4H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	K (2.112)	100	****	***
4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepín-2-carboxamida	A,I	K (1.91)	100	****	****
Ácido 4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepín-2-carboxílico	A	K (1.487)	95,8	****	*
N-(2-hidroxi-etil)-5,6-dihidro-4H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]tiofén-2-carboxamida	I	K (1.995)	96,7	***	*
Ácido 9-cloro-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepín-2-carboxílico	A	K (1.652)	100	***	*
9-cloro-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepín-2-carboxamida	A,I	K (2.072)	97,6	***	*
Ácido 9-fluoro-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepín-2-carboxílico	A	K (1.558)	97,6	****	**
9-fluoro-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepín-2-carboxamida	I	K (1.935)	98,1	****	***
Ácido 7,8-dicloro-4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]oxepín-2-carboxílico	AB, A	G (1.788)	96,6	****	*
4,5-dihidrobenzo[b]tieno[2,3-d]tiepín-2-carboxamida	AB, I	H (1.718)	97,9	****	***
Ácido 4,5-dihidrobenzo[1,2-b:3,4-b']ditiófen-2-carboxílico	B	H (1.205)	95,6	****	**
4,5-dihidrobenzo[1,2-b:3,4-b']ditiófen-2-carboxamida	I	H (1.628)	96	****	****
Ácido 4,5-dihidrobenzo[1,2-b:6,5-b']ditiófen-2-carboxílico	B	H (1.293)	97,9	--	*
Ácido 7-cloro-4,5-dihidrobenzo[1,2-b:6,5-b']ditiófen-2-carboxílico	CA	H (1.408)	97,5	****	**
Ácido 8-clorobenzo[1,2-b:3,4-b']ditiófen-2-carboxílico	CA	H (1.478)	99,1	****	*
Ácido 4,5-dihidrotieno[2,3-e]benzofurán-2-carboxílico	B	H (1.11)	99,3	--	> 1
Ácido 4,5-dihidrotieno[2',3':3,4]-benzo[1,2-d]tiazol-7-carboxílico	B	H (0.965)	99,5	--	> 1

6.35. Farmacología del ácido 6,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico



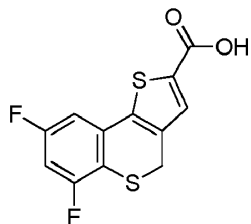
5 La figura 5 muestra el efecto in vivo del ácido 6,9-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico ("Compuesto B") en comparación con el control y el inhibidor de NOTUM ácido 2-((5-cloro-6-metilieno[2,3-d]pirimidín-4-il)tio)acético ("Compuesto A"). Se determinó el efecto mediante el tratamiento de los ratones híbridos macho de la F1 (129 x C57) durante 28 días con los compuestos, desde las 9,7 semanas de edad. Los compuestos se administraron en la dieta de los animales. Se utilizaron cinco grupos de ratones: control (N=16); 27 mg/kg de compuesto A (N=12); 9 mg/kg de compuesto B (N=12); 27 mg/kg de compuesto B (N=12) y 89 mg/kg de compuesto B (N=12). Los ratones tratados con compuesto B mostraron un incremento de 14% (p<0,001) del grosor cortical de la diáfisis media femoral.

15 6.36. Farmacología del 5,5-dióxido de ácido 4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico



20 Se determinó el efecto in vivo del 5,5-dióxido del ácido 4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico mediante el tratamiento de los ratones híbridos macho F1 (129 x C57) durante 26 días con el compuesto, partiendo de las 8,3 semanas de edad. Los compuestos se administraron en la dieta de los animales. Se utilizaron cuatro grupos de ratones: control (N=12), 9 mg/kg de compuesto (N=12); 28 mg/kg de compuesto (N=12) y 102 mg/kg de compuesto (N=12): Tal como se muestra en la figura 6, los ratones tratados con 102 mg/kg mostraron un incremento de 9% (p<0,001) del grosor cortical de la diáfisis media femoral.

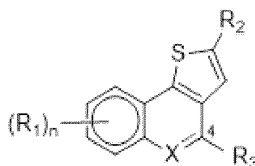
25

6.37. Farmacología del ácido 6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico

- 5 La figura 7 muestra el efecto in vivo del ácido 6,8-difluoro-4H-tieno[3,2-c]tiocromén-2-carboxílico ("Compuesto C"). Se determinó el efecto mediante el tratamiento de los ratones híbridos macho de la F1 (129 x C57) durante 28 días con los compuestos, desde las 10,5 semanas de edad. Los compuestos se administraron en la dieta de los animales. Se utilizaron tres grupos de ratones: control (N=12), 5 mg/kg de compuesto (N=12) y 21 mg/kg de compuesto (N=12). Los ratones tratados con el compuesto mostraron incrementos dependientes de la dosis del grosor cortical de la diáfisis
- 10 media femoral.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 10 X es S, S(O), o S(O)<sub>2</sub>;  
 cada R<sub>1</sub> es, independientemente, R<sub>1A</sub> o alquilo o heteroalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R<sub>1A</sub>;  
 cada R<sub>1A</sub> es, independientemente, alcoxilo, amido, amino, carbamida, carboxilo, ciano, halo, hidroxilo, nitro, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo o tio;  
 n es 0-4;
- 15 R<sub>2</sub> es -C(O)R<sub>2A</sub> o cicloalquilo de 5 o 6 elementos o heterociclo sustituido opcionalmente con uno o más R<sub>2B</sub>;  
 R<sub>2A</sub> es -OR<sub>2C</sub>, -N(R<sub>2C</sub>)<sub>2</sub>, -C(R<sub>2C</sub>)<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, -C(R<sub>2C</sub>)<sub>2</sub>OR<sub>2C</sub>, -C(R<sub>2C</sub>)<sub>2</sub>CN, o arilo o heterociclo de 5 o 6 elementos sustituido opcionalmente con uno o más R<sub>2B</sub>;  
 cada R<sub>2B</sub> es, independientemente, alcoxilo, amido, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, halo, hidroxilo, nitro, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo o tio;
- 20 cada R<sub>2C</sub> es, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo, heteroalquilo o heterociclo de 5 o 6 elementos; y R<sub>3</sub> es H, alquilo C<sub>1-2</sub> o cicloalquilo.
- 25 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que por lo menos un R<sub>1</sub> es R<sub>1A</sub>.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>1A</sub> es halo.
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>1A</sub> es ciano.
- 30 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>1A</sub> es nitro.
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>2</sub> es C(O)OH.
7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>2A</sub> es -OR<sub>2C</sub>, -N(R<sub>2C</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OR<sub>2C</sub> o -CH<sub>2</sub>CN.
- 35 8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 2.
9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 3.
- 40 10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>3</sub> es hidrógeno.
11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>3</sub> es metilo.
- 45 12. Formulación que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a n y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o la formulación según la reivindicación 12 para la utilización en el tratamiento, control o prevención de una enfermedad o trastorno **caracterizado por** la pérdida ósea en un paciente, por ejemplo la osteoporosis.
- 50 14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o la formulación según la reivindicación 12 para la utilización en la aceleración o facilitación de la cicatrización ósea en un paciente.

EFFECTO DE LA INACTIVACIÓN GÉNICA EN DIVERSOS SITIOS ÓSEOS

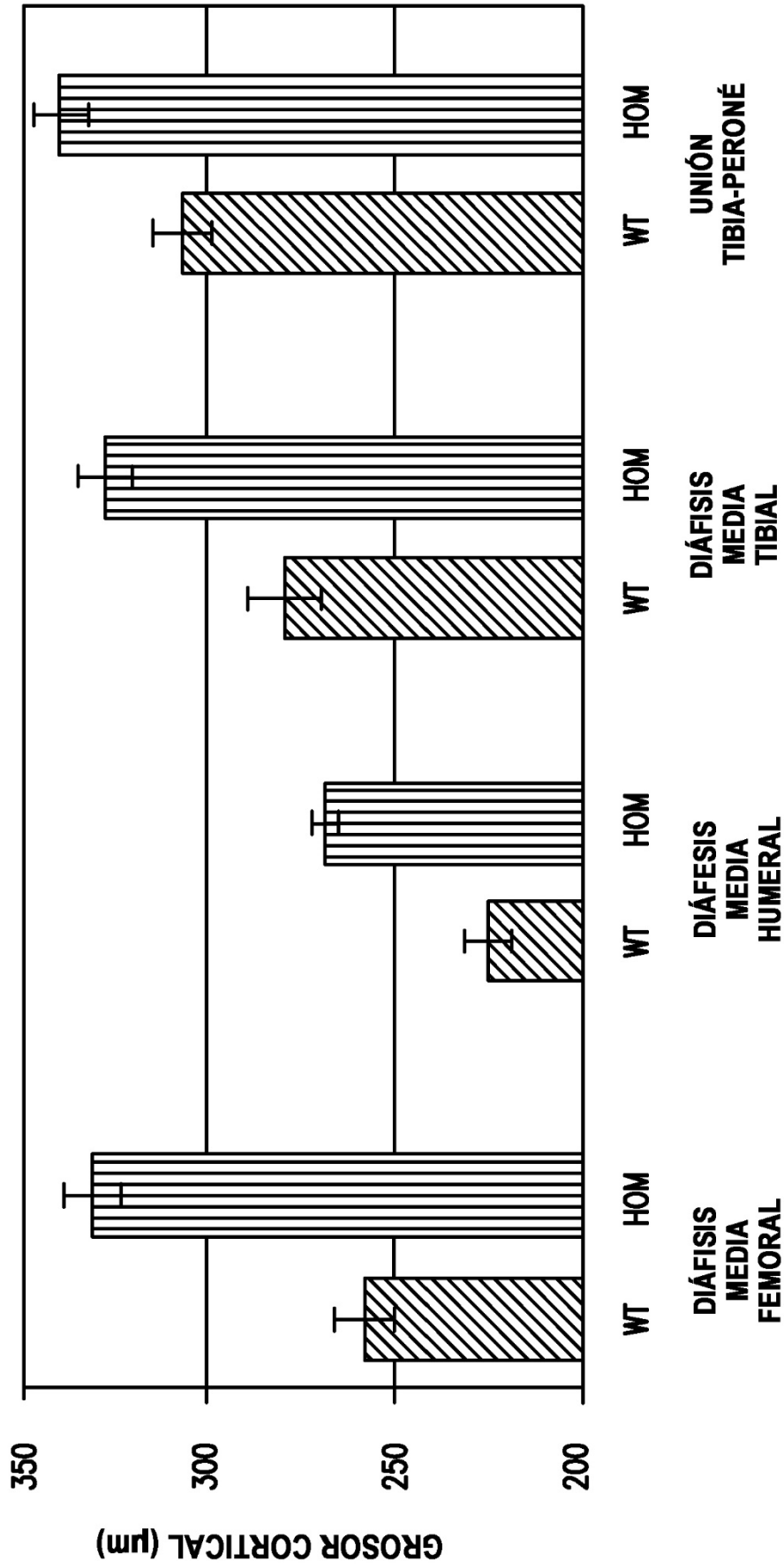
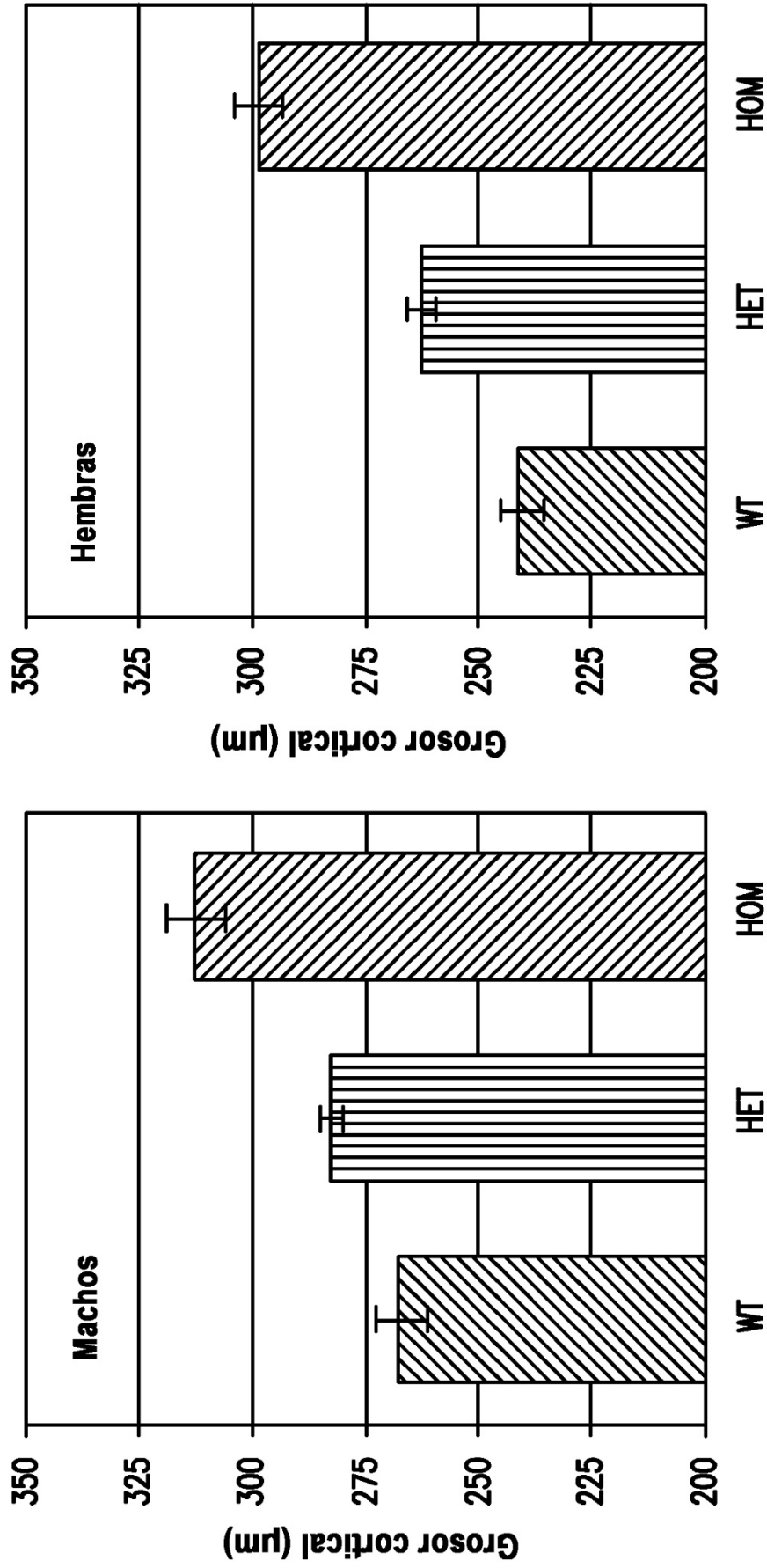


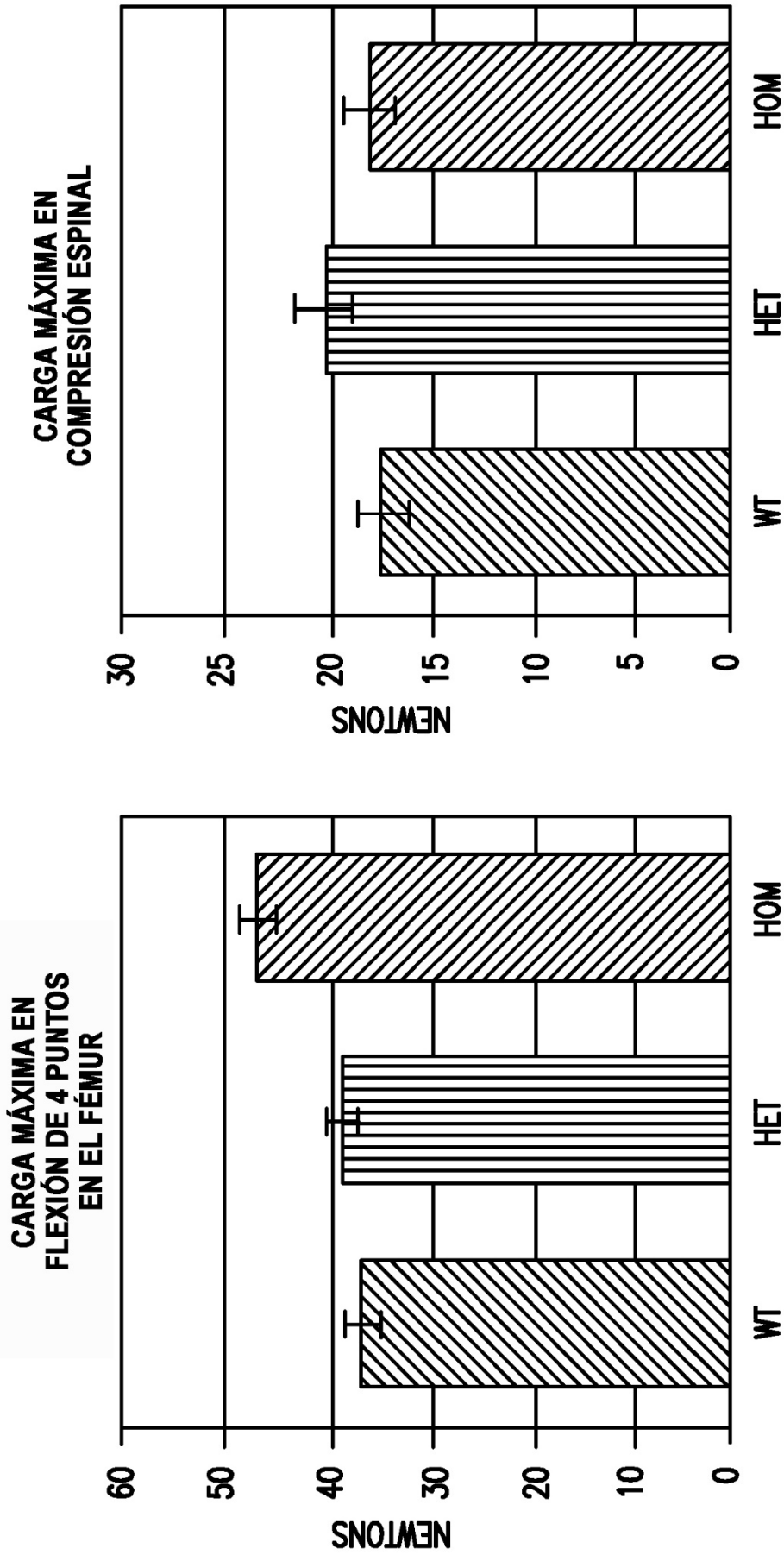
FIG. 1

**GROSOR CORTICAL INCREMENTADO, OBSERVADO EN RATONES HETEROCIGÓTICOS**



*FIG. 2*

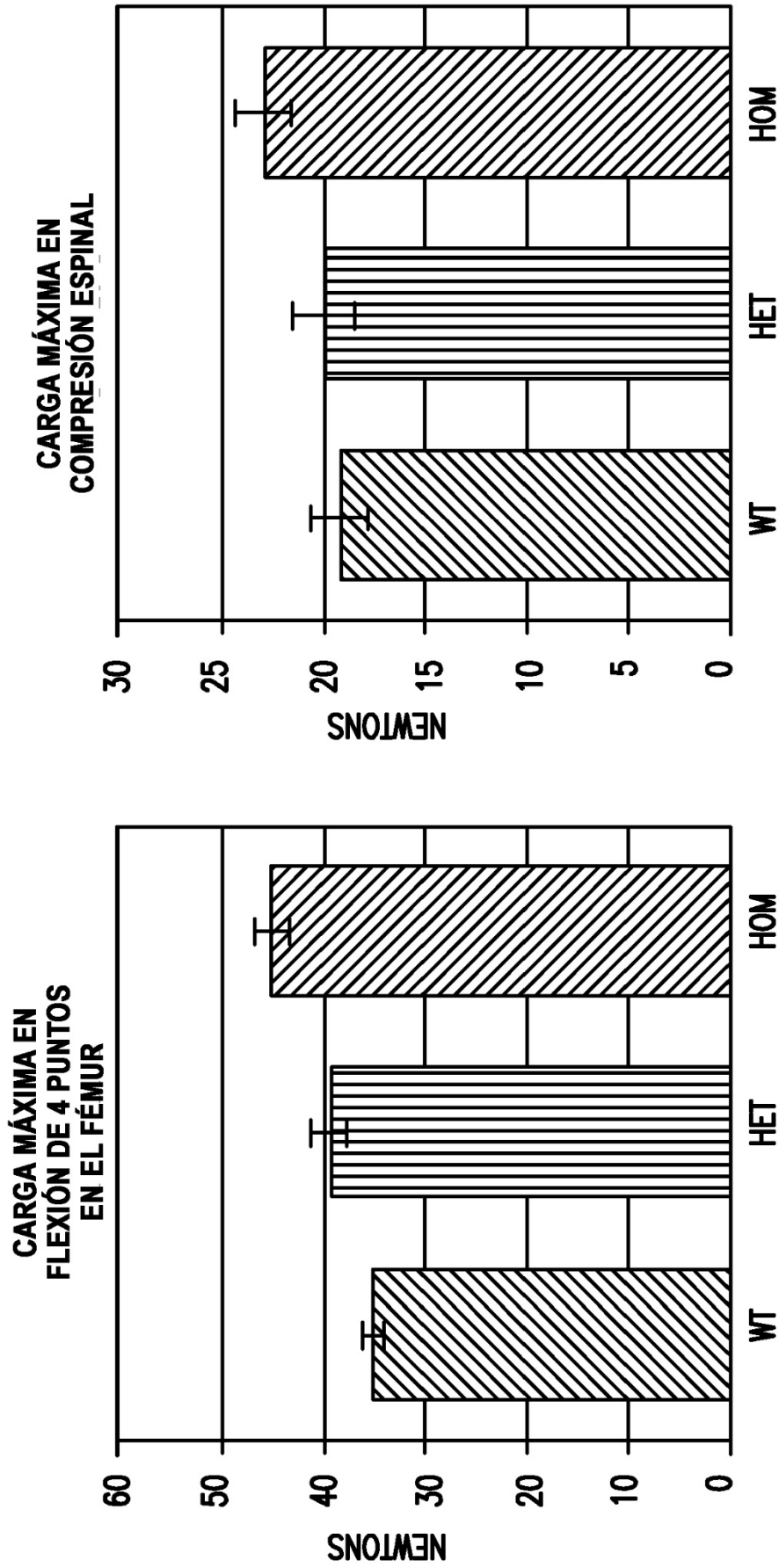
**LOS RATONES MACHO MUESTRAN UNA RESISTENCIA A LA ROTURA INCREMENTADA DEL FÉMUR**



*FIG. 3*



**LOS RATONES HEMBRA MUESTRAN UNA RESISTENCIA A LA ROTURA INCREMENTADA DEL FÉMUR**



*FIG. 4*

GROSOR CORTICAL DE LA DIÁFISIS MEDIA FEMORAL ( $\mu\text{m}$ )

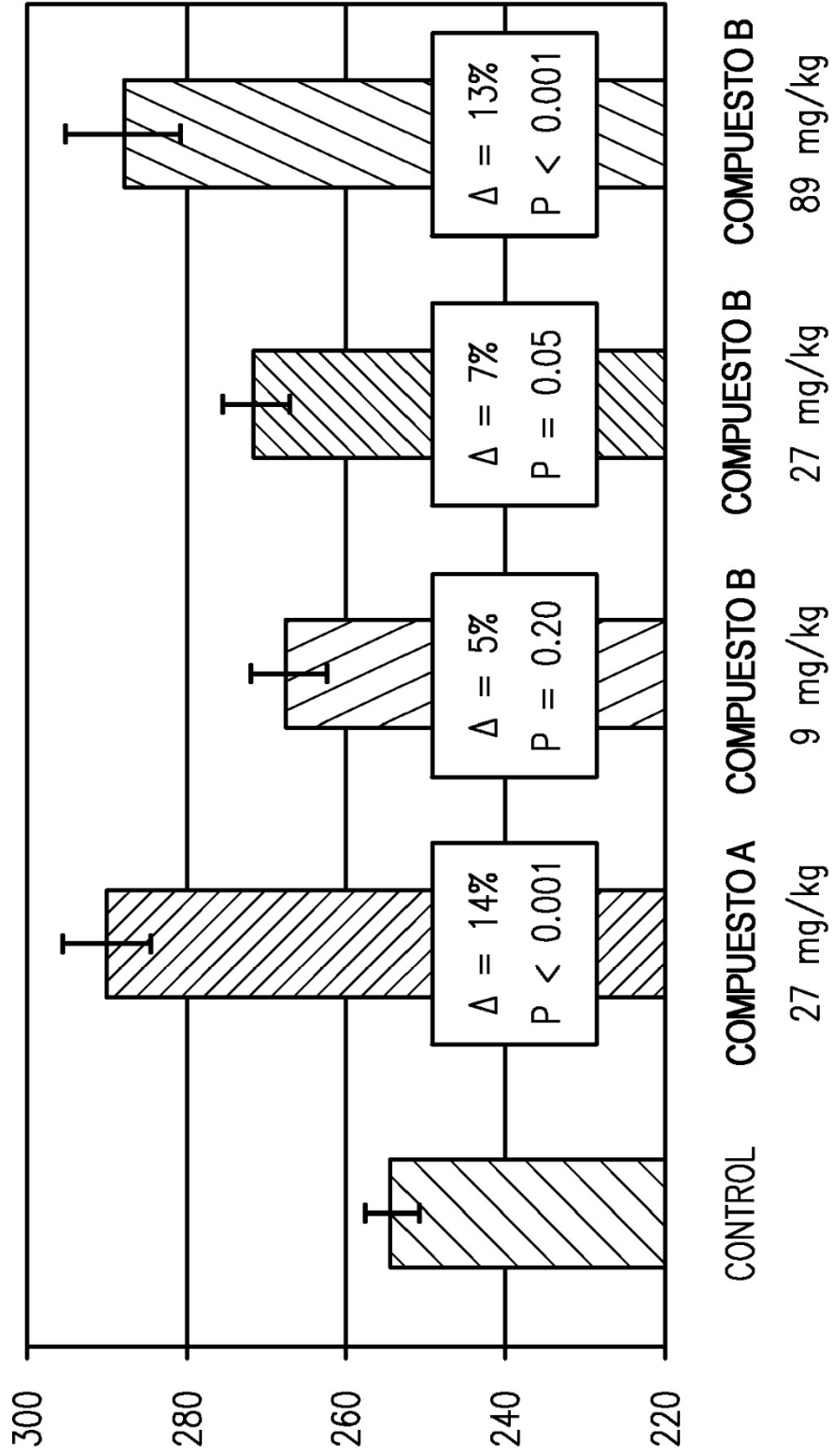


FIG. 5

# GROSOR CORTICAL DE LA DIÁFISIS MEDIA FEMORAL

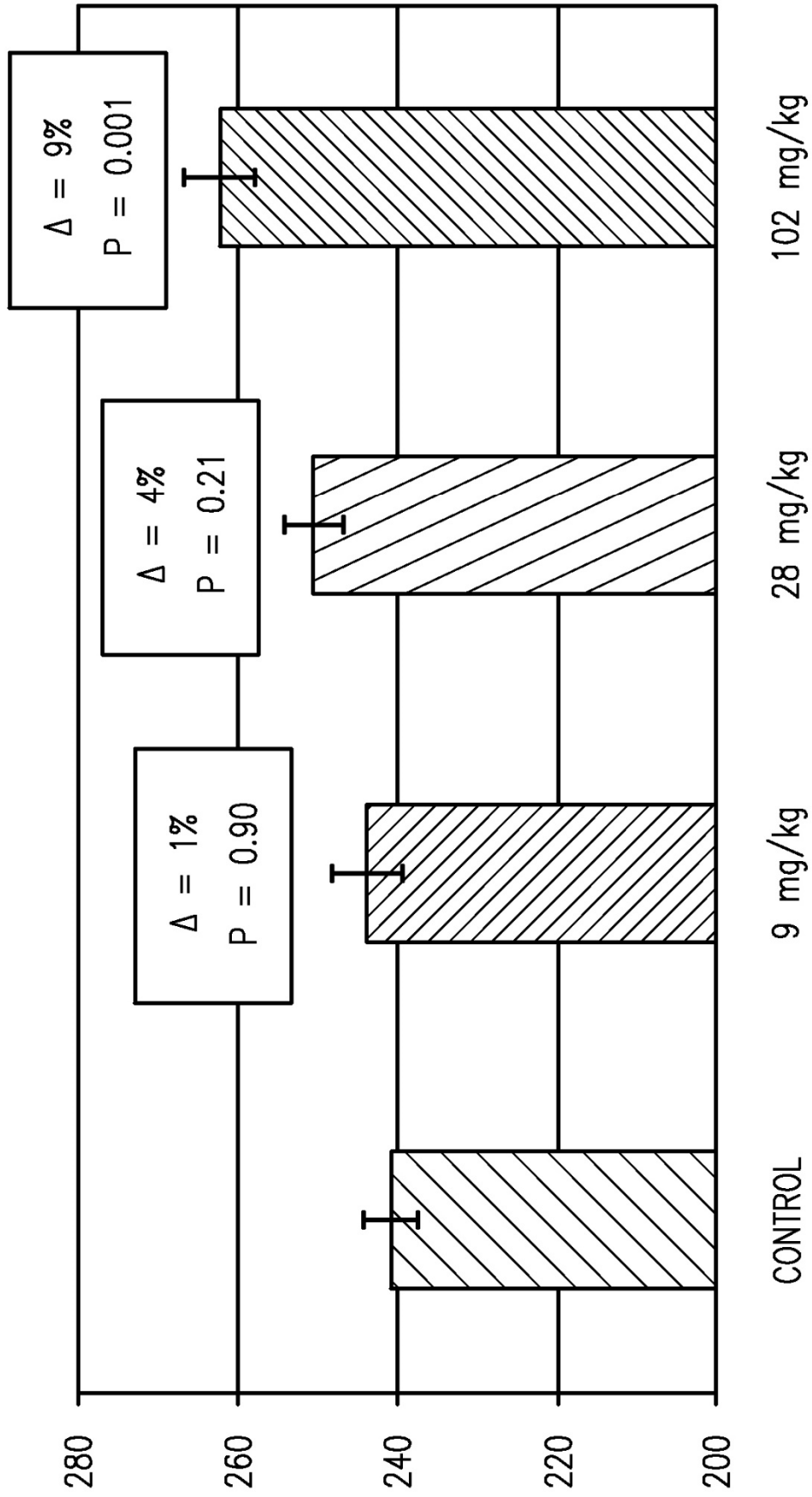


FIG. 6

GROSOR CORTICAL DE LA DIÁFISIS MEDIA FEMORAL ( $\mu\text{m}$ )

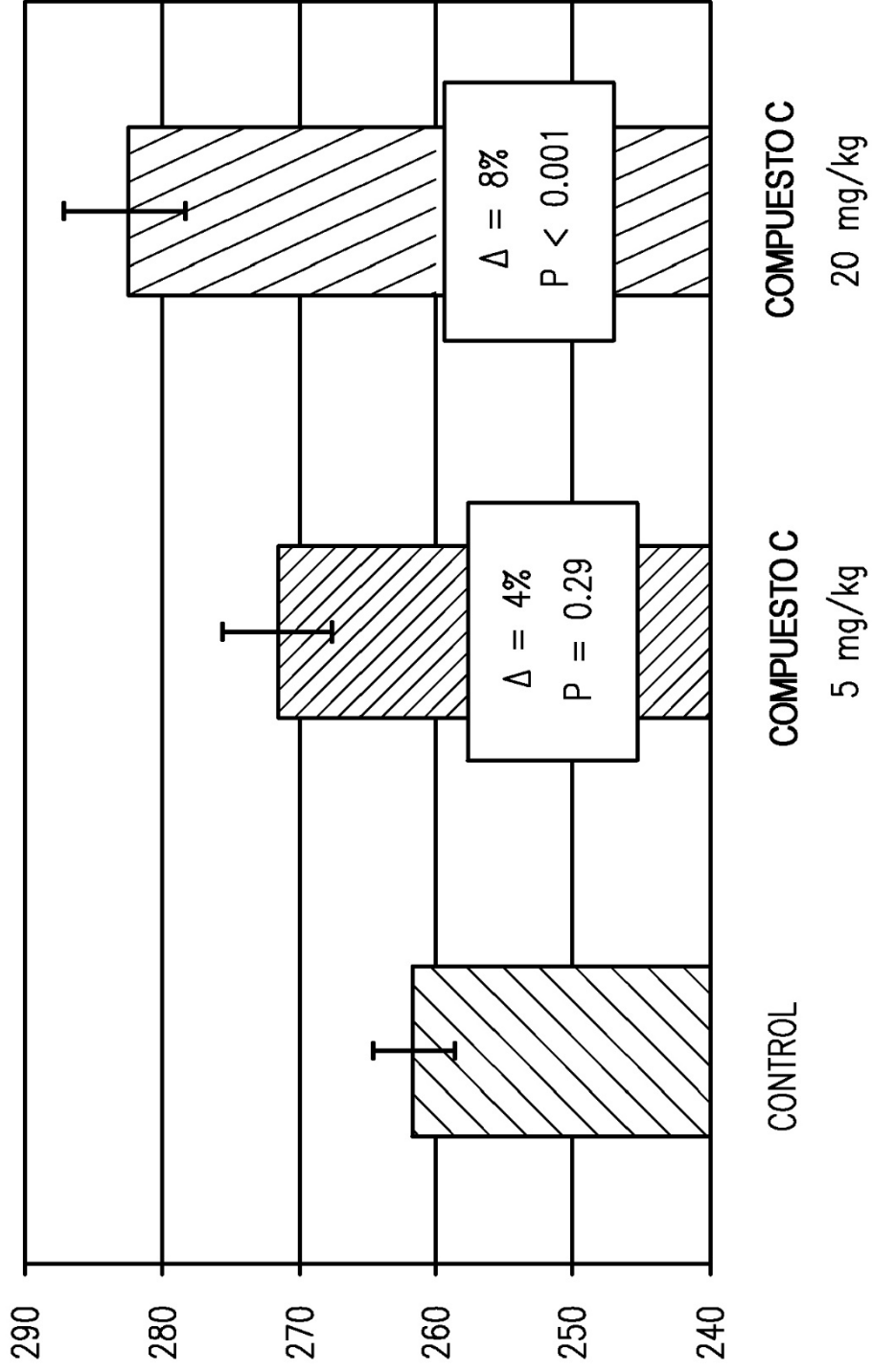


FIG. 7