

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 953 704**

51 Int. Cl.:

C07D 409/14	(2006.01)	C07D 495/04	(2006.01)
A61K 31/454	(2006.01)		
A61K 31/4545	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 35/02	(2006.01)		
A61P 37/02	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2019** **PCT/JP2019/002596**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2019** **WO19146773**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2019** **E 19743967 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023** **EP 3744719**

54 Título: **Derivado de tiofeno y uso del mismo**

30 Prioridad:

25.01.2018 JP 2018010984
25.04.2018 JP 2018084202

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2023

73 Titular/es:

FUJIMOTO CO., LTD. (100.0%)
3-40, Nishiotsuka 1-chome
Matsubara-shi, Osaka 580-0011, JP

72 Inventor/es:

WATANABE, MAYUMI;
ANDO, TAKASHI;
UEDA, YASUYUKI;
MATSUSHITA, KENYA;
MIZUTANI, YASUHIKO;
TAKAHASHI, JUN;
YAMADA, MITSUO;
YOKOYAMA, HIRONORI;
KANAOKA, DAIKI;
URABE, KAZUNORI y
ISHII, TAKAFUMI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 953 704 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

Derivado de tiofeno y uso del mismo

[Campo técnico]

5 La presente invención se refiere a un campo farmacéutico, en particular, a nuevos derivados de tiofeno que tienen una actividad supresora de la producción de TNF- α y una actividad inhibidora del crecimiento de células cancerosas hematológicas.

[Técnica anterior]

10 El factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) es una citocina inflamatoria liberada por las células del sistema inmunitario. Se sabe que la producción continua y excesiva de TNF- α provoca lesiones tisulares y diversas enfermedades (documento no relacionado con patentes 1). Los ejemplos de afecciones patológicas que involucran al TNF- α incluyen muchas afecciones patológicas que incluyen enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Dado lo anterior, se espera que los compuestos que suprimen la producción de TNF- α sean eficaces en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, y se han realizado varios estudios.

15 Los agentes terapéuticos para la artritis reumatoide, que es una enfermedad autoinmunitaria representativa, se clasifican aproximadamente en las siguientes tres.

20 Los primeros agentes terapéuticos son agentes antiinflamatorios. Los agentes antiinflamatorios tienen una acción para reducir el dolor y la hinchazón en la inflamación. Además, los agentes antiinflamatorios se clasifican en agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y esteroides. Los ejemplos de AINE incluyen celecoxib, loxoprofeno, indometacina y similares. Si bien estos agentes alivian inmediatamente la hinchazón y el dolor debido a la inflamación, tienen un efecto supresor débil sobre la progresión del reumatismo. Por otro lado, los esteroides suprimen fuertemente la inflamación y son eficaces para el dolor, la hinchazón y la rigidez. Sin embargo, el uso a largo plazo de una dosis alta de esteroides puede plantear el problema de causar infecciones oportunistas, osteoporosis o arterioesclerosis.

25 Los segundos agentes terapéuticos son los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Los FARME actúan directamente sobre los trastornos inmunitarios, suprimen la inflamación y suprimen la progresión de las enfermedades. Por otro lado, surgen problemas tales como la ausencia de un método para predecir la eficacia, el inicio lento de la acción y la alta frecuencia de efectos secundarios, aunque la fuerza de la eficacia varía mucho entre los individuos.

30 Los terceros agentes terapéuticos son los agentes biológicos. Existe una pluralidad de agentes biológicos en el mercado, tales como infliximab comercializado como REMICADE (marca registrada) y etanercept comercializado como ENBREL (marca registrada), (documento de patente 1). Los agentes biológicos muestran una gran eficacia, pero son problemáticamente muy costosos. En los últimos años, los inhibidores de JAK, tales como tofacitinib comercializado como XELJANZ (marca registrada), que es un compuesto de molécula pequeña, se han puesto en el mercado y están llamando la atención porque muestran una eficacia comparable a la de los agentes biológicos. Sin embargo, existe el problema de que el riesgo de infección grave aumenta de manera dependiente de la dosis, y similares. Por lo tanto, se espera el desarrollo de un nuevo fármaco antirreumático que pueda administrarse por vía oral y tenga un efecto comparable al de los agentes biológicos.

40 El cáncer hematológico es una enfermedad causada por la cancerización de las células sanguíneas, tales como los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas, en el proceso de diferenciación. Entre los cánceres hematológicos, el mieloma múltiple, el linfoma maligno y la leucemia, de los que hay un número particularmente grande de pacientes, son calificados como los tres cánceres hematológicos principales.

45 El mieloma múltiple es una enfermedad causada por la cancerización de las células plasmáticas que se han diferenciado y madurado a partir de las células B, que son glóbulos blancos, una de las células sanguíneas. En el tratamiento farmacológico del mieloma múltiple, la introducción de inhibidores del proteosoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) e inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida) ha mejorado drásticamente el pronóstico y ha permitido la supervivencia a largo plazo (documentos no relacionados con patentes 2, 3). Sin embargo, el mieloma múltiple no es una enfermedad cuya curación se pueda esperar, y el propósito terapéutico principal es prolongar el período de supervivencia mientras se mantiene la calidad de vida (CdV) de los pacientes recurrentes. Además, se ha aclarado que el pronóstico mejora aún más con los dos fármacos de anticuerpos (erlotuzumab, daratumumab) desarrollados en los últimos años; sin embargo, la exacerbación del estado patológico no se ha evitado por completo (documento 4 no relacionado con patentes).

55 El linfoma maligno es una enfermedad causada por la cancerización de los linfocitos, que son glóbulos blancos, una de las células sanguíneas. La quimioterapia sigue ocupando el centro del tratamiento farmacológico del linfoma maligno. Aunque es un tumor hematológico que se puede curar, la tasa de curación varía mucho según el tipo de enfermedad, y algunos linfomas malignos son difíciles de tratar con quimioterapia (documento no relacionado con

patentes 5). Para los casos en los que la quimioterapia no puede obtener un efecto terapéutico suficiente, se ha probado un fármaco dirigido molecularmente solo o combinado con un agente quimioterapéutico. Por ejemplo, en el linfoma no Hodgkin de células B, que tiene una tasa de CD20 positivo de 90 % o más, el uso combinado de un fármaco de anticuerpos anti-CD20, rituximab, y otro fármaco se ha convertido en la corriente principal. Como ejemplo concreto, se recomienda la terapia de uso combinado de rituximab y quimioterapia (p. ej., terapia CHOP) para pacientes con diagnóstico reciente de linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células del manto o linfoma folicular, y rituximab se posiciona como un fármaco dirigido molecularmente superior (documento no relacionado con patentes 6).

Otros fármacos dirigidos molecularmente para el linfoma no Hodgkin de células B que están atrayendo la atención incluyen ibrutinib, que es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), y lenalidomida, que es un inmunomodulador. En particular, la lenalidomida mejora el pronóstico de los pacientes con linfoma difuso de células B grandes de tipo no centro germinal (GCB), pero es menos eficaz contra el linfoma difuso de células B grandes de tipo GCB, además, en una prueba de uso combinado con rituximab dirigido a pacientes con linfoma de células del manto recurrente, la tasa de respuesta general fue de 56% con 44% de pacientes que no respondieron. Por lo tanto, se desea el desarrollo de un nuevo agente terapéutico eficaz para el linfoma maligno (documento no relacionado con patentes 7).

El documento WO 2017/197051 (documento de patente 2) describe un compuesto que tiene un grupo glutarimida, más específicamente, Degronímeros y Degrones C3-glutarimida unidos a amina para aplicaciones terapéuticas. Sin embargo, no existe una divulgación específica con respecto al compuesto de la presente invención que tiene un anillo de tiofeno.

El documento US 2008/176900 (documento de patente 3) describe derivados de 5H-tioeno(3,4-c)pirrol-4,6-diona, sus sales orgánicas e inorgánicas, métodos de síntesis de estos derivados y su aplicación como ingredientes farmacéuticos activos que se dice que son útiles como inhibidores de TNF- α .

El documento WO 02/059106 (documento de patente 4) describe compuestos de isoindol-imida y sales, hidratos, solvatos, clatratos, enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos de isoindol-imida y métodos que se dice que reducen el nivel de citocinas y sus precursores en mamíferos.

El documento WO 2011/100380 (documento de patente 5) describe compuestos de 4'-arilmetoxi isoindolina y sales, solvatos, clatratos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El documento JP 2004 528351 (documento de patente 6) describe 4-aril triazoles que se dice que son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad no deseada de citocinas, entre otras, interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF) de células.

El documento JP 2002 541138 (documento de patente 7) describe amidas y derivados de las mismas que se dice que son útiles como inhibidores de metaloproteinasas de matriz, TNF- α y agreganasa.

El documento WO 2018/011093 (documento de patente 8) describe inhibidores de alfa-D-galactósido de Galectina que se dice que son útiles en el tratamiento de un trastorno relacionado con la unión de una galectina, tal como galectina-1, a un ligando en un mamífero, tal como un ser humano.

Ronnebaum, J.M. et al (documento no relacionado con patentes 8) describe análogos clic de talidomida preparados a partir de 3-azidoglutarimida y una matriz de arilacetilenos y derivados de N-etinil/N-propargiltalimida.

LEITANS, J. et al (documento no relacionado con patentes 9) describe derivados de 2-tiofeno-sulfonamida, que actúan como inhibidores muy eficaces de la anhidrasa carbónica IX asociada al cáncer.

[Lista de documentos]

[Documentos de patente]

documento de patente 1: JP 2012 524071 (Publicación Nacional de Solicitud de Patente Internacional Núm. 2012-524071)

documento de patente 2: WO 2017/197051

documento de patente 3: US 2008/176900

documento de patente 4: WO 02/059106

documento de patente 5: WO 2011/100380

documento de patente 6: JP 2004 528351

documento de patente 7: JP 2002 541138

documento de patente 8: WO 2018/011093

[Documentos no relacionados con patentes]

documento no relacionado con patentes 1: Yamazaki, Clinical Immunology, 27, 1270, 1995

documento no relacionado con patentes 2: Terui, Internal Medicine, Vol. 120, Núm. 4, página 875, 2017

documento no relacionado con patentes 3: Shibayama, Internal Medicine, Vol. 120, Núm. 4, página 881, 2017

documento no relacionado con patentes 4: Zhang, Internal Medicine, vol. 120, Núm. 4, página 887, 2017

documento no relacionado con patentes 5: Suzumiya, The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine, Volumen 105, Núm. 9, página 1761, 2016

documento no relacionado con patentes 6: NCCN guideline Japanese version, non-Hodgkin's lymphoma, 2ª edición, 2015

documento no relacionado con patentes 7: Arora. m., Ther Adv Hematol, vol. 7, Núm. 4, página 209, 2016

documento no relacionado con patentes 8: Ronnebaum, J. M. et al., Tetrahedron, vol. 72, Núm. 40, páginas 6136-6141, 2016

documento no relacionado con patentes 9 : Leitans, J. et al. Journal of Medicinal Chemistry, vol. 58, Núm. 22, páginas 9004-9009, 2015

[Compendio de la invención]

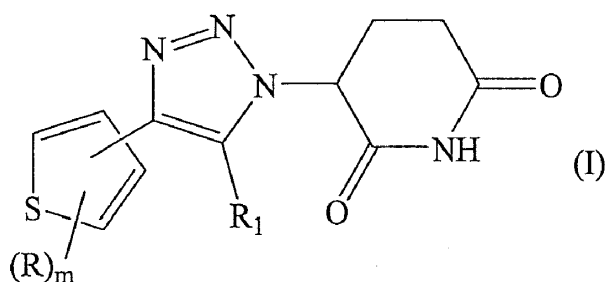
[Problema técnico]

La presente invención pretende proporcionar nuevos derivados de tiofeno que tengan una actividad supresora de la producción de TNF- α y que sean útiles para el tratamiento de la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o el cáncer hematológico, y los medicamentos que los contienen.

[Solución al problema]

Los autores de la presente invención han llevado a cabo estudios intensivos en un intento de resolver el problema mencionado anteriormente y han encontrado que un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) tiene una actividad superior de supresión de la producción de TNF- α . Además, han realizado varios estudios sobre su utilidad como fármaco contra el cáncer y han completado la presente invención. En consecuencia, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I):



en donde:

R₁ es hidrógeno o halógeno;

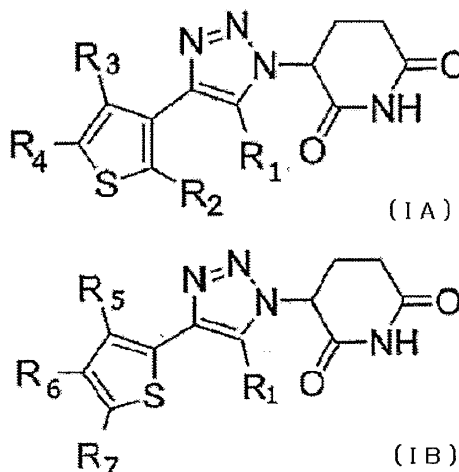
R en el número de m son cada uno independientemente halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 que tiene opcionalmente un sustituyente, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo, o

dos R en el átomo de carbono del anillo adyacente están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de carbono conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 - 2 átomos de oxígeno; y

m es 0, 1, 2 o 3,

o una de sus sales (al que en adelante se hará referencia algunas veces como "el presente compuesto").

[2] El compuesto del apartado [1] mencionado anteriormente o una de sus sales, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es un compuesto representado por la siguiente fórmula general (IA) o (IB):



en donde:

R₁ es hidrógeno o halógeno;

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo;

R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6 que tiene opcionalmente un sustituyente;

R₄ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo;

R₅ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo;

R₆ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo, o

R₅ y R₆ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de carbono conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 - 2 átomos de oxígeno; y

R₇ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo.

[3] El compuesto del apartado [2] mencionado anteriormente o una de sus sales, en donde R₁ es hidrógeno o halógeno;

R₂ es hidrógeno, halógeno o alcoxi C1-C6;

R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6 que tiene opcionalmente un sustituyente;

R₄ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o alcoxi(C1-C6)carbonilo;

R₅ y R₆ son cada uno hidrógeno, o

R₅ y R₆ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de carbono conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 - 2 átomos de oxígeno; y

R₇ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 o alquil(C1-C6)carbonilo.

[4] El compuesto de cualquiera de los apartados [1] a [3] mencionados anteriormente o una de sus sales, en donde el alcoxi C1-C6 que tiene opcionalmente un sustituyente para R y R₃ es alcoxi de cadena C1-C6, cicloalcoxi C3-C6, o

alcoxi representado por la fórmula: -O-X-Y

en donde:

X es alquileo C1-C6 de cadena lineal o ramificada; e

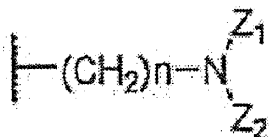
Y es cicloalquilo C3-C6, o piridina, naftaleno o

5 benzotiofeno, cada uno de los cuales tiene opcionalmente un sustituyente, o un sustituyente representado por la fórmula general (II):



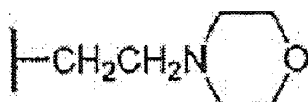
(II)

Z es hidrógeno, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)metilo, halógeno o un sustituyente representado por la siguiente fórmula general (III), (IV), (V) o (VI):



(III)

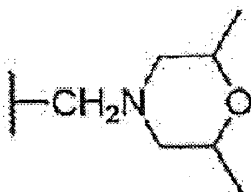
10 Z₁ y Z₂ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6, o Z₁ y Z₂ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de nitrógeno conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros; y n es 1 o 2



(IV)



(V)



(VI)

[5] El compuesto del apartado [4] mencionado anteriormente, en donde X es CH₂, CH(CH₃) o CH₂CH₂, o una de sus sales.

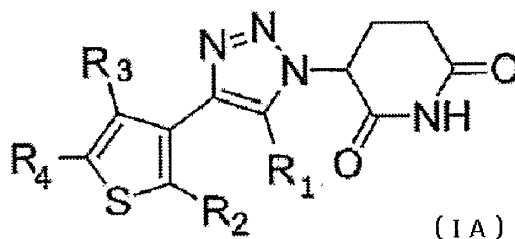
20 [6] El compuesto de uno cualquiera de los apartados [2] a [5] mencionados anteriormente, o una sal de adición de ácido del mismo, en donde R₁ es hidrógeno, yodo, bromo o cloro;

R₂ es hidrógeno, bromo o metoxi;

R₃ es hidrógeno, bromo, cloro, metilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, benciloxi, 1-feniletoxi, piridin-2-ilmetoxi, piridin-

- 3-ilmetoxi, piridin-4-ilmetoxi, benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi, 4-metoxibenciloxi, 4-(metoximetil)benciloxi, 4-clorobenciloxi, 4-(pirrolidin-1-ilmetil)benciloxi, 4-(piperidin-1-ilmetil)benciloxi, 4-[(dimetilamino)metil]benciloxi, 4-(2-morfolinoetil)benciloxi, 2-(morfolinometil)benciloxi, 3-(morfolinometil)benciloxi, 4-(morfolinometil)benciloxi o 4-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino]metil]benciloxi;
- 5 R₄ es hidrógeno, bromo, cloro, metilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi o metoxicarbonilo;
- R₅ y R₆ son cada uno hidrógeno, o
- R₅ y R₆ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de carbono conectado a ellos, un anillo de 6 miembros que contiene dos átomos de oxígeno;
- 10 R₇ es hidrógeno, cloro, bromo, metilo o acetilo.
- [7] El compuesto de uno cualquiera de los apartados [1] a [6] mencionados anteriormente, o una de sus sales, en donde el compuesto o la sal se seleccionan entre
- 3-[4-(4-bromotiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 15 3-[4-(tiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[5-cloro-4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(5-metiltiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(5-metiltiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(4-metiltiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 20 3-[4-(5-acetiltiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-[5-(hidroximetil)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(2,3-dihidrotieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(5-clorotiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(5-bromotiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 25 3-[4-(2,5-dibromotiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(4-clorotiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(4-metoxi-5-metiltiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-metoxitiofeno-2-carboxilato de metilo,
- 3-[4-(4-etoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 30 3-[4-(2-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(5-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(4-propoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(5-cloro-4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 35 3-[4-(5-bromo-4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(5-etoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(4-butoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(4-isopropoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(4-(ciclopentiloxi)tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,

- 3-{4-[4-(ciclopropilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(ciclopentilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(ciclohexilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(4-metoxibenciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(benciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(piridin-4-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(piridin-3-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-(4-{4-[4-(morfolinometil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
 3-(4-{4-[4-(metoximetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(4-[[[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino]metil]benciloxi]tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-(4-{4-[3-(morfolinometil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
 3-(4-{4-[2-(morfolinometil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
 3-(4-{4-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
 3-(4-{4-[4-(piperidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(4-clorobenciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(1-feniletoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-(4-{4-[4-(2-morfolinoetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
 3-[4-(4-{4-[(dimetilamino)metil]benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-[5-bromo-4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona, y
 3-[5-yodo-4-(4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona y sus sales de adición de ácido.
- [8] El compuesto del apartado [2] mencionado anteriormente o una de sus sales, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es un compuesto representado por la siguiente fórmula general (IA):



en donde:

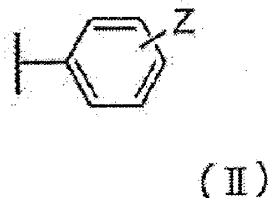
- R₁ es hidrógeno;
 R₂ es hidrógeno;
 R₃ es hidrógeno o alcoxi C1-C6 que tiene opcionalmente un sustituyente; y
 R₄ es hidrógeno, alcoxi C1-C6 o halógeno.

Dicho compuesto se puede seleccionar entre el compuesto o una de sus sales, en donde R₃ es hidrógeno, alcoxi de cadena C1-C6 o alcoxi representado por la fórmula: -O-X-Y

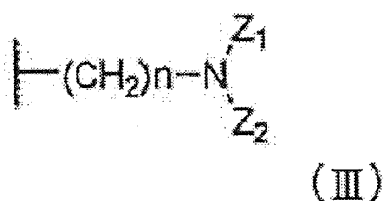
en donde:

X es alquileo C1-C6 lineal; e

Y es benzotiofeno, piridina o un sustituyente representado por la fórmula general (II):

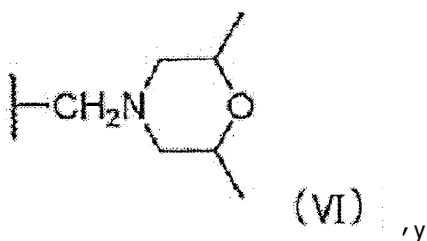
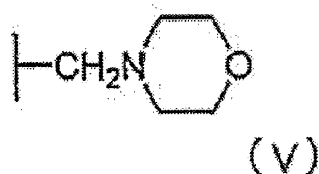
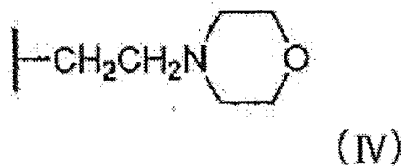


- 5 Z es hidrógeno, alcoximetilo de cadena C1-C6 o un sustituyente representado por la siguiente fórmula general (III), (IV), (V) o (VI):



Z₁ y Z₂ son cada uno alquilo de cadena C1-C6, o

- 10 Z₁ y Z₂ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de nitrógeno conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros; y n es 1 o 2;



R₄ es hidrógeno, alcoxi C1-C6 o halógeno.

- 15 [9] El compuesto de cualquiera de los apartados [1] a [8] mencionados anteriormente, o una de sus sales, en donde el compuesto o la sal se seleccionan entre

3-[4-(5-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,

3-[4-(5-bromo-4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,

3-[4-(4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,

- 20 3-{4-[4-(benciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,

3-(4-{4-[4-(metoximetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,

3-{4-[4-(4-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino]metil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,

3-(4-{4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,

3-(4-{4-(4-(piperidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,

5 3-(4-{4-(4-(2-morfolinoetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,

3-[4-(4-{4-[(dimetilamino)metil]benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona, y

3-{4-[4-(benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona y sus sales de adición de ácido.

10 [10] Un medicamento que comprende el compuesto del apartado [1] mencionado anteriormente o una de sus sales como ingrediente activo.

[11] El compuesto del apartado [1] mencionado anteriormente o una de sus sales para su uso en la profilaxis o tratamiento de una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria o un cáncer hematológico.

[12] El compuesto para uso del apartado [11] mencionado anteriormente, en donde la enfermedad autoinmunitaria es artritis reumatoide, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

15 [13] El compuesto para uso del apartado [11] mencionado anteriormente, en donde el cáncer hematológico es leucemia, linfoma maligno o mieloma múltiple.

[14] El compuesto para uso del apartado [13] mencionado anteriormente, en donde el linfoma maligno es un linfoma no Hodgkin.

20 [15] El compuesto para uso del apartado [14] mencionado anteriormente, en donde el linfoma no Hodgkin es una neoplasia linfóide precursor o una neoplasia de células B maduras.

[16] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto del apartado [1] mencionado anteriormente o una de sus sales como ingrediente activo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

[Efectos ventajosos de la invención]

25 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan nuevos derivados de tiofeno útiles para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y similares, enfermedades autoinmunitarias y cáncer hematológico tales como mieloma múltiple, linfoma maligno, leucemia y similares, y similares.

[Descripción de las realizaciones]

[El presente compuesto]

30 La presente invención se explica en detalle a continuación.

La definición de cada grupo utilizada en la presente memoria descriptiva se describe en detalle a continuación. A menos que se indique particularmente, cada grupo tiene la siguiente definición.

35 Una sal del presente compuesto incluye una sal de adición de ácido, una sal con una base, una sal con un aminoácido y similares. Los ejemplos de la sal de adición de ácido incluyen sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y similares, sales con ácidos orgánicos tales como ácido glucónico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido cítrico, ácido mandélico, ácido acético, ácido metanosulfónico y similares, y similares. Los ejemplos de las sales con bases incluyen sales con metales alcalinos tales como sodio, potasio y similares, sales con metales alcalinotérreos tales como calcio y similares, y similares. Los ejemplos de las sales con aminoácidos incluyen sales con aminoácidos tales como glicina, lisina, arginina, ornitina, ácido glutámico, ácido aspártico y similares, y similares. Los ejemplos concretos mencionados anteriormente no son limitantes. Entre éstos, es preferible una sal de adición de ácido. Cuando el presente compuesto se utiliza como medicamento, se prefiere particularmente una sal farmacéuticamente aceptable.

En el presente compuesto, halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

45 En el presente compuesto, alquilo C1-C6 es, por ejemplo, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (en lo sucesivo, a veces denominado "alquilo de cadena C1-C6") o un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono (en lo sucesivo, a veces denominado "cicloalquilo C3-C6"), tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclohexilo y similares, y opcionalmente tiene un sustituyente. Es preferiblemente alquilo de cadena C1-C4 o cicloalquilo C3-C6.

En el presente compuesto, hidroxialquilo C1-C6 es el alquilo C1-C6 mencionado anteriormente sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Generalmente, está sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, preferiblemente sustituido con un grupo hidroxilo. Por ejemplo, es CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ o similares, que opcionalmente tienen un sustituyente. Es preferiblemente hidroxialquilo de cadena C1-4.

En el presente compuesto, alcoxi C1-C6 es, por ejemplo, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (en lo sucesivo, a veces denominado "alcoxi de cadena C1-C6") o un grupo alcoxi cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono (en lo sucesivo, a veces denominado "cicloalcoxi C3-C6"), tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi y similares, y opcionalmente tiene un sustituyente. Es preferiblemente alcoxi de cadena C1-4 o cicloalcoxi C3-C6.

En el presente compuesto, el alquil(C1-C6)carbonilo es un grupo carbonilo sustituido con un grupo alquilo C1-C6. Es, por ejemplo, alquilcarbonilo en donde el radical alquilo es alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo, neopentilcarbonilo, hexilcarbonilo y similares, y opcionalmente tiene un sustituyente. Es preferiblemente alquil(C1-C4)carbonilo.

En el presente compuesto, alcoxi(C1-C6)carbonilo es un grupo carbonilo sustituido con un grupo alcoxi C1-C6. Es, por ejemplo, un grupo alcoxicarbonilo en donde el radical alcoxi es un alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, isopentiloxicarbonilo, neopentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo y similares, y opcionalmente tiene un sustituyente. Preferiblemente es alcoxi(C1-C4)carbonilo.

En el presente compuesto, cicloalquilo C3-C6 es, por ejemplo, un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, y opcionalmente tiene un sustituyente.

En el presente compuesto, cicloalcoxi C3-C6 es, por ejemplo, un grupo alcoxi cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares, y opcionalmente tiene un sustituyente.

En el presente compuesto, el alquilenos C1-C6 es, por ejemplo, un grupo divalente que puede formarse eliminando un átomo de hidrógeno de los grupos citados como ejemplos del alquilo C1-C6 mencionado anteriormente y, opcionalmente, tiene un sustituyente. Es preferiblemente alquilenos C1-C6 de cadena lineal o ramificada, más preferiblemente alquilenos C1-4 de cadena lineal o ramificada.

"Opcionalmente tiene un sustituyente" significa que un sustituyente puede estar ausente o uno o más sustituyentes pueden estar presentes. Un ejemplo de la presencia de un sustituyente es aquel en el que R_3 en la fórmula general (IA) mencionada anteriormente es alcoxi C1-C6 sustituido con al menos un (preferiblemente 1 - 3) sustituyente de la fórmula general (II) mencionada anteriormente en una o varias posiciones sustituibles. Otros sustituyentes pueden ser seleccionados apropiadamente entre halógeno, hidroxilo y similares por los expertos en la técnica.

A continuación se explica cada símbolo del compuesto representado por la fórmula general (I). R_1 es hidrógeno o halógeno (preferiblemente, cloro, bromo, yodo). R en el número de m son cada uno independientemente halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 que tiene opcionalmente un sustituyente, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo, o dos R en el átomo de carbono del anillo adyacente están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de carbono conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 - 2 átomos de oxígeno, y m es 0, 1, 2 o 3.

Preferiblemente, R en el número de m son cada uno independientemente halógeno (p. ej., cloro, bromo);

alquilo de cadena C1-C6, más preferiblemente alquilo de cadena C1-C4 (p. ej., metilo);

hidroxialquilo de cadena C1-C6, más preferiblemente hidroxialquilo de cadena C1-4 (p. ej., hidroximetilo);

alcoxi de cadena C1-C6, más preferiblemente alcoxi de cadena C1-C4 (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi);

cicloalcoxi C3-C6 (p. ej., ciclopentiloxi);

alcoxi representado por la fórmula: $-\text{O}-\text{X}-\text{Y}$

en donde:

X es alquilenos C1-C6 de cadena lineal o ramificada, más preferiblemente alquilenos C1-4 de cadena lineal o ramificada (p. ej., metileno, metilmetileno); e

Y es cicloalquilo C3-C6 (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo),

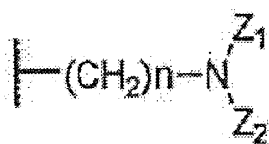
o piridina, naftaleno o benzotiofeno, cada uno de los cuales tiene opcionalmente un sustituyente, preferiblemente piridina, naftaleno o benzotiofeno, más preferiblemente piridina o benzotiofeno, o un sustituyente representado por la fórmula general (II):



(II)

5

Z es hidrógeno, alcoxi C1-C6, preferiblemente alcoxi de cadena C1-C4 (p. ej., metoxi), alcoxi(C1-C6)metilo, preferiblemente alcoximetilo de cadena C1-C4 (p. ej., metoximetilo), halógeno (p. ej., cloro) o un sustituyente representado por la siguiente fórmula general (III), (IV), (V) o (VI):

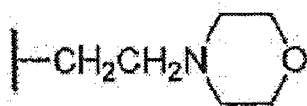


(III)

10 Z_1 y Z_2 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6, preferiblemente hidrógeno o alquilo de cadena C1-C6, más preferiblemente alquilo de cadena C1-C4 (p. ej., metilo); o

Z_1 y Z_2 están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de nitrógeno conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros (preferiblemente, un anillo saturado de 5 o 6 miembros (p. ej., anillo de pirrolidina, anillo de piperidina); y

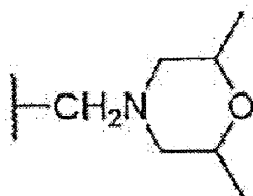
15 n es 1 o 2, preferiblemente 1



(IV)



(V)



(VI)

;

20 alcoxycarbonilo de cadena C1-C6, más preferiblemente alcoxycarbonilo de cadena C1-C4 (p. ej., metoxycarbonilo);

alquilcarbonilo de cadena C1-C6, más preferiblemente alquilcarbonilo de cadena C1-C4 (p. ej., acetilo); o

dos R en el átomo de carbono del anillo adyacente están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de carbono conectado a ellos, un anillo saturado de 6 miembros que contiene 2 átomos de oxígeno, más preferiblemente un anillo de 6 miembros que contiene OCH₂CH₂O (p. ej., anillo de 1,4-dioxano).

Cada símbolo en el compuesto representado por la fórmula general (IA) o (IB) se explica a continuación.

R₁ es hidrógeno o halógeno;

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo;

5 R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6 que tiene opcionalmente un sustituyente;

R₄ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo;

R₅ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo;

10 R₆ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo, o

R₅ y R₆ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de carbono conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 - 2 átomos de oxígeno; y

15 R₇ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo.

En cada símbolo mencionado anteriormente, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi C1-C6 que tiene opcionalmente un sustituyente, alcoxi(C1-C6)carbonilo, alquil(C1-C6)carbonilo y un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 - 2 átomos de oxígeno formado por R₅ y R₆ unidos entre sí junto con un átomo de carbono conectado a ellos pueden ser los explicados para el compuesto mencionado anteriormente representado por la fórmula general (I).

Las realizaciones preferidas de cada uno de los símbolos mencionados anteriormente se explican a continuación.

R₁ es preferiblemente hidrógeno, cloro, bromo o yodo.

R₂ es preferiblemente hidrógeno, halógeno o alcoxi de cadena C1-C6. Más preferiblemente, es hidrógeno, halógeno o alcoxi de cadena C1-C4, aún más preferiblemente hidrógeno, bromo o metoxi.

25 R₃ es preferiblemente hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena C1-C6 o alcoxi C1-C6 que tiene opcionalmente un sustituyente. Como halógeno, es preferible bromo o cloro. Como alquilo de cadena C1-C6, es preferible alquilo de cadena C1-C4, y es más preferible metilo. El alcoxi C1-C6 que tiene opcionalmente un sustituyente es preferiblemente alcoxi de cadena C1-C6, cicloalcoxi C3-C6 o alcoxi representado por la fórmula: -O-X-Y.

30 Como "alcoxi de cadena C1-C6" para R₃, es preferible alcoxi de cadena C1-C4, y es más preferible metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o butoxi.

Como "cicloalcoxi C3-C6" para R₃, es preferible ciclopentiloxi.

En "alcoxi representado por la fórmula: -O-X-Y" para R₃, X es un alquileo C1-C6 de cadena lineal o ramificada. Y es cicloalquilo C3-C6, o piridina, naftaleno o benzotiofeno, cada uno de los cuales tiene opcionalmente un sustituyente, o un sustituyente representado por la siguiente fórmula (II):



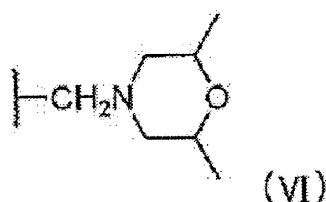
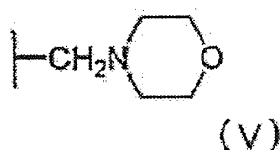
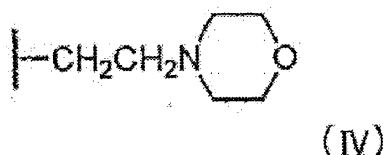
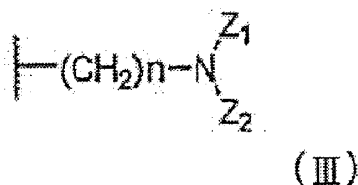
(II)

35 El "alquileo C1-C6 de cadena lineal o ramificada" para X es preferiblemente alquileo C1-4 de cadena lineal o ramificada, más preferiblemente metileno (-CH₂-) o metilmetileno(-CH(CH₃)-), aún más preferiblemente metileno (-CH₂-).

El "cicloalquilo C3-C6" para Y es preferiblemente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

40 "La piridina, el naftaleno o el benzotiofeno, cada uno de los cuales tiene opcionalmente un sustituyente" para Y es preferiblemente piridina, naftaleno o benzotiofeno, más preferiblemente piridina o benzotiofeno.

En el "sustituyente representado por la fórmula general (II)" para Y, Z es hidrógeno, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)metilo, halógeno o un sustituyente representado por la siguiente fórmula general (III), (IV), (V) o (VI):



El alcoxi C1-C6 para Z es preferiblemente alcoxi de cadena C1-C6, más preferiblemente alcoxi de cadena C1-C4, lo más preferiblemente metoxi.

El alcoxi(C1-C6)metilo para Z es preferiblemente alcoximetilo de cadena C1-C6, más preferiblemente alcoximetilo de cadena C1-C4, lo más preferiblemente metoximetilo.

El halógeno para Z es preferiblemente cloro, bromo, yodo, más preferiblemente cloro.

En el sustituyente representado por la fórmula general (III),

Z₁ y Z₂ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6, preferiblemente hidrógeno o alquilo de cadena C1-C6, más preferiblemente alquilo de cadena C1-C4, lo más preferiblemente metilo; o

Z₁ y Z₂ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de nitrógeno conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros, preferiblemente un anillo saturado de 5 o 6 miembros, más preferiblemente un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina; y

n es 1 o 2, más preferiblemente 1.

El "alcoxi representado por la fórmula: - O-X-Y" más preferible es, por ejemplo, ciclopropilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, benciloxi, feniletoxi (en particular, preferiblemente 1-feniletoxi), metoxibenciloxi (en particular, preferiblemente 4-metoxibenciloxi), metoximetilbenciloxi (en particular, preferiblemente 4-(metoximetil)benciloxi), clorobenciloxi (en particular, preferiblemente 4-clorobenciloxi), (pirrolidin-1-ilmetil)benciloxi (en particular, preferiblemente 4-(pirrolidin-1-ilmetil)benciloxi), (piperidin-1-ilmetil)benciloxi (en particular, preferiblemente 4-(piperidin-1-ilmetil)benciloxi), [(dimetilamino)metil]benciloxi (en particular, preferiblemente 4-[(dimetilamino)metil]benciloxi), morfolinoetilbenciloxi (en particular, preferiblemente 4-(2-morfolinoetil)benciloxi), morfolinometilbenciloxi (en particular, preferiblemente 2-(morfolinometil)benciloxi, 3-(morfolinometil)benciloxi, 4-(morfolinometil)benciloxi) o 2,6-dimetilmorfolinometilbenciloxi (en particular, preferiblemente 4-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino]metil]benciloxi).

R₄ es preferiblemente hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena C1-C6, hidroxialquilo de cadena C1-C6, alcoxi de cadena C1-C6 o alcoxycarbonilo de cadena C1-C6.

El halógeno para R₄ es más preferiblemente bromo o cloro.

El alquilo de cadena C1-C6 para R₄ es más preferiblemente alquilo de cadena C1-C4, lo más preferiblemente metilo.

El hidroxialquilo de cadena C1-C6 para R₄ es más preferiblemente hidroxialquilo de cadena C1-4, lo más preferiblemente hidroximetilo.

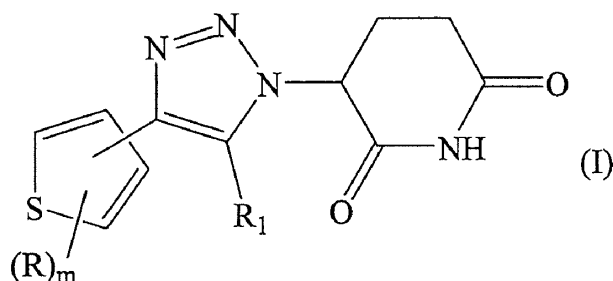
El alcoxi de cadena C1-C6 para R₄ es más preferiblemente alcoxi de cadena C1-C4, lo más preferiblemente metoxi o etoxi.

- 5 El alcóxicarbonilo de cadena C1-C6 para R₄ es más preferiblemente alcóxicarbonilo de cadena C1-C4, lo más preferiblemente metóxicarbonilo.

R₅ y R₆ son preferiblemente cada uno independientemente hidrógeno, o R₅ y R₆ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de carbono conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 - 2 átomos de oxígeno. El anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 - 2 átomos de oxígeno es preferiblemente un anillo saturado de 6 miembros que contiene dos átomos de oxígeno, más preferiblemente un anillo de 6 miembros que contiene OCH₂CH₂O, lo más preferiblemente un anillo de 1,4-dioxano.

R₇ es preferiblemente hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena C1-C6 o alquilcarbonilo de cadena C1-C6, más preferiblemente hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena C1-C4 o alquilcarbonilo de cadena C1-C4, lo más preferiblemente hidrógeno, bromo, cloro, metilo o acetilo.

- 15 Los ejemplos preferibles específicos del compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) incluyen los siguientes compuestos.



[Compuesto I-1]

Compuesto (I) en donde R₁ es hidrógeno o halógeno;

- 20 R en el número de m son cada uno independientemente halógeno, alquilo de cadena C1-C6, hidroxialquilo de cadena C1-C6,

alcoxi de cadena C1-C6, cicloalcoxi C3-C6,

alcoxi representado por la fórmula: -O-X-Y

en donde:

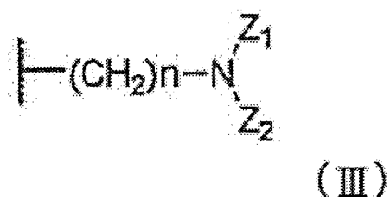
- 25 X es un alquileo C1-C6 de cadena lineal o ramificada; e

Y es cicloalquilo C3-C6, piridina, naftaleno o benzotiofeno, o un sustituyente representado por la fórmula general (II):



(II)

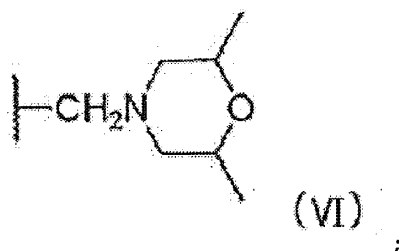
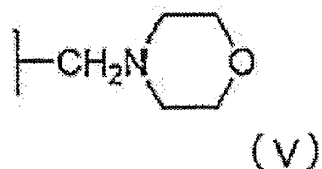
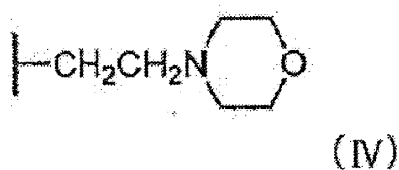
- 30 Z es hidrógeno, alcoxi de cadena C1-C6, alcóximetilo de cadena C1-C6, halógeno o un sustituyente representado por la siguiente fórmula general (III), (IV), (V) o (VI):



Z₁ y Z₂ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de cadena C1-C6; o

Z₁ y Z₂ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de nitrógeno conectado a ellos, un anillo saturado de 5 o 6 miembros; y

5 n es 1 o 2,



10 alcoxycarbonilo de cadena C1-C6, o alquilcarbonilo de cadena C1-C6, o dos R en el átomo de carbono del anillo adyacente están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de carbono conectado a ellos, un anillo saturado de 6 miembros que contiene 2 átomos de oxígeno; y m es 0, 1, 2 o 3.

[Compuesto I-2]

Compuesto (I) en donde R₁ es hidrógeno;

R en el número de m son cada uno independientemente halógeno,

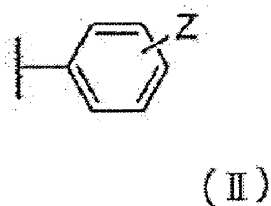
15 alcoxi de cadena C1-C6,

alcoxi representado por la fórmula: -O-X-Y

en donde:

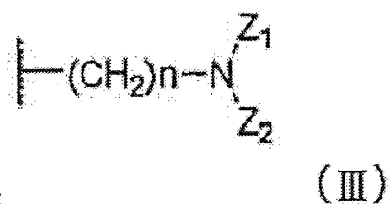
X es alquileo C1-C6 lineal; e

Y es benzotiofeno, piridina o un sustituyente representado por la fórmula general (II):



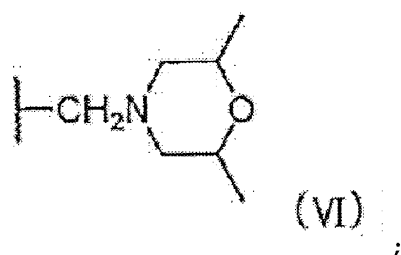
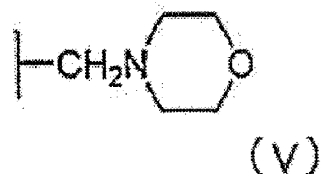
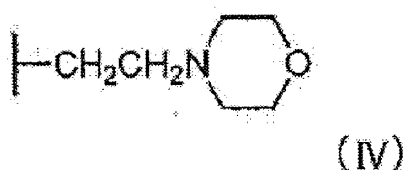
20

Z es hidrógeno, alcoximetilo de cadena C1-C6 o un sustituyente representado por la siguiente fórmula (III), (IV), (V) o (VI)



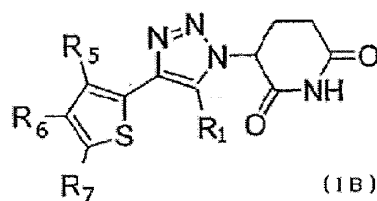
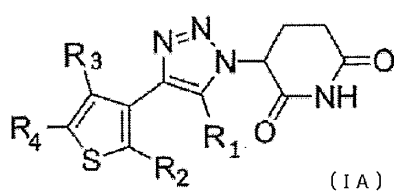
Z₁ y Z₂ son cada uno alquilo de cadena C1-C6; o

5 Z₁ y Z₂ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de nitrógeno conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros; y n es 1 o 2



10 y
m es 0, 1 o 2.

En otra realización, los ejemplos preferibles específicos del compuesto (I) incluyen el compuesto (IA) y el compuesto (IB) representados por las siguientes fórmulas:



15 en donde

R₁ es hidrógeno o halógeno;

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo;

R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6 que tiene opcionalmente un sustituyente;

20 R₄ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo;

R₅ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo;

R₆ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo, o

5 R₅ y R₆ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de carbono conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 - 2 átomos de oxígeno; y

R₇ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo.

Los ejemplos preferibles específicos de compuestos (IA) y (IB) incluyen los siguientes compuestos.

10 [Compuesto (IA)-1] y [Compuesto (IB)-1]

Compuesto (IA) y compuesto (IB), en donde R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o

alcoxi representado por la fórmula: -O-X-Y

en donde:

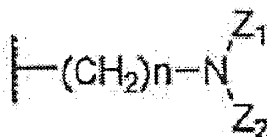
X es un alquileo C1-C6 de cadena lineal o ramificada; e

15 Y es cicloalquilo C3-C6, o piridina, naftaleno o benzotiofeno, cada uno de los cuales tiene opcionalmente un sustituyente (más preferiblemente piridina, naftaleno o benzotiofeno), o un sustituyente representado por la fórmula general (II):



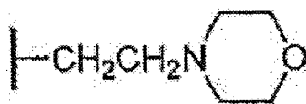
(II)

20 Z es hidrógeno, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)metilo, halógeno o un sustituyente representado por la siguiente fórmula general (III), (IV), (V) o (VI):



(III)

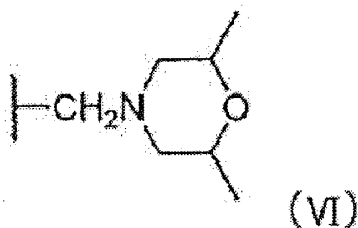
Z₁ y Z₂ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6, o Z₁ y Z₂ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de nitrógeno conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros; y n es 1 o 2



(IV)



(V)

**[Compuesto (IA)-2] y [Compuesto (IB)-2]**

Compuesto (IA) y compuesto (IB), en donde R₁ es hidrógeno o halógeno;

R₂ es hidrógeno, halógeno o alcoxi C1-C6;

5 R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6 que tiene opcionalmente un sustituyente;

R₄ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o alcoxi(C1-C6)carbonilo;

R₅ y R₆ son hidrógeno, o

R₅ y R₆ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de carbono conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 - 2 átomos de oxígeno; y

10 R₇ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 o alquil(C1-C6)carbonilo.

[Compuesto (IA)-3] y [Compuesto (IB)-3]

Compuesto (IA) y compuesto (IB), en donde R₁ es hidrógeno o halógeno;

R₂ es hidrógeno, halógeno o alcoxi de cadena C1-C6;

R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena C1-C6, alcoxi de cadena C1-C6, cicloalcoxi C3-C6, o

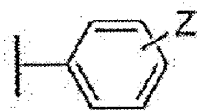
15 alcoxi representado por la fórmula: -O-X-Y

en donde:

X es un alquileo C1-C6 de cadena lineal o ramificada; e

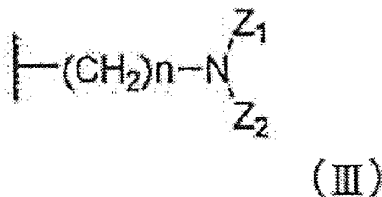
Y es cicloalquilo C3-C6, piridina, benzotiofeno o

un sustituyente representado por la fórmula general (II):



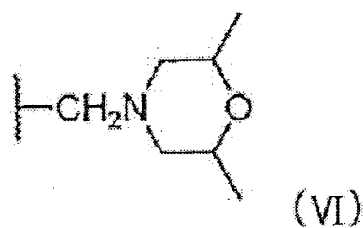
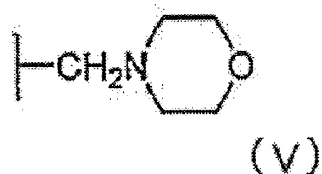
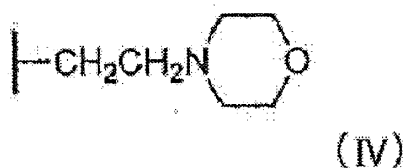
(II)

20 Z es hidrógeno, alcoxi de cadena C1-C6, alcoximetilo de cadena C1-C6, halógeno o un sustituyente representado por la siguiente fórmula general (III), (IV), (V) o (VI):



Z₁ y Z₂ son cada uno independientemente alquilo de cadena C1-C6; o

25 Z₁ y Z₂ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de nitrógeno conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros; y n es 1 o 2



;

5 R₄ es hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena C1-C6, hidroxialquilo de cadena C1-C6, alcoxi de cadena C1-C6 o alcóxicarbonilo de cadena C1-C6;

R₅ y R₆ son hidrógeno, o

R₅ y R₆ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de carbono conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 - 2 átomos de oxígeno; y

R₇ es hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena C1-C6 o alquilcarbonilo de cadena C1-C6.

10 [Compuesto (IA)-4]

Compuesto (IA), en donde R₁ es hidrógeno;

R₂ es hidrógeno;

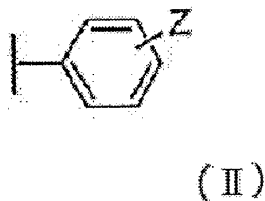
R₃ es hidrógeno, alcoxi de cadena C1-C6, o

alcoxi representado por la fórmula: -O-X-Y

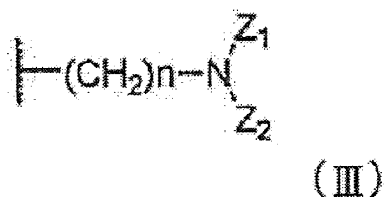
15 en donde:

X es alquileo C1-C6 lineal; e

Y es benzotiofeno, piridina o un sustituyente representado por la fórmula general (II):

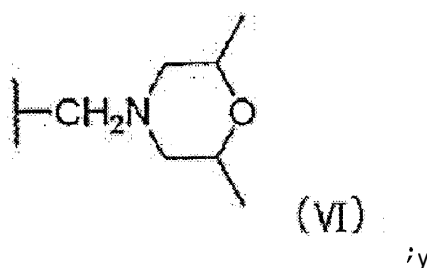
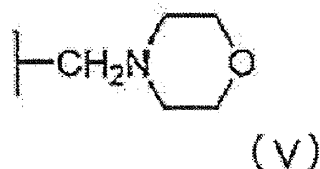
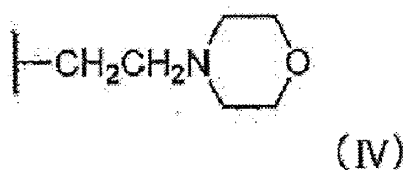


20 Z es hidrógeno, alcóximetilo de cadena C1-C6 o un sustituyente representado por la siguiente fórmula general (III), (IV), (V) o (VI):



Z₁ y Z₂ son cada uno independientemente alquilo de cadena C1-C6, o

Z₁ y Z₂ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de nitrógeno conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros; y n es 1 o 2



R₄ es hidrógeno, alcoxi C1-C6 o halógeno.

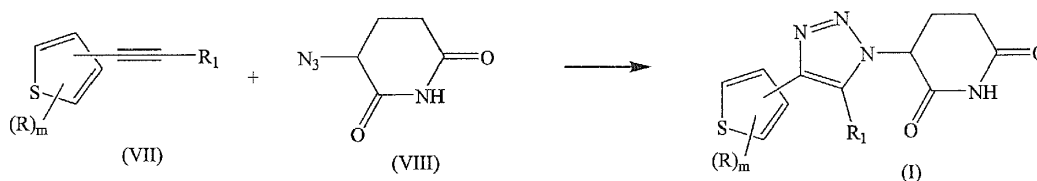
[Método de producción del presente compuesto]

El método de producción del presente compuesto se explica a continuación.

Los materiales de partida y los reactivos utilizados en los siguientes métodos de producción y los compuestos obtenidos pueden formar cada uno una sal. Los ejemplos de tal sal incluyen aquellas similares a la sal del compuesto mencionado anteriormente de la presente invención.

Quando el presente compuesto obtenido es un compuesto libre, puede convertirse en una sal deseada mediante un método conocido per se. Por el contrario, cuando el presente compuesto obtenido en cada etapa es una sal, puede convertirse en una forma libre o en otro tipo de sal deseada mediante un método conocido per se.

Aunque el método de producción del presente compuesto no está particularmente limitado, por ejemplo, el compuesto se puede producir sometiendo los siguientes compuestos (VII) y (VIII) a una reacción de ciclación por adición para formar un anillo de triazol.



en donde R, R₁ y m se definen como antes.

La reacción se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto (VII) y el compuesto (VIII) con agitación en estado de solución o estado de suspensión utilizando un disolvente adecuado que no influya negativamente en la reacción.

Los ejemplos de tal disolvente adecuado incluyen éter (p. ej., tetrahidrofurano, etc.), acetonitrilo, alcohol (p. ej., alcohol terc-butílico, etc.), agua y similares.

La reacción también se puede realizar en presencia de un catalizador adecuado. Los ejemplos de tal catalizador incluyen compuestos de cobre (p. ej., yoduro de cobre (I), acetato de cobre (II), sulfato de cobre (II), compuestos de rutenio (p. ej., cloro(pentametilciclopentadienil)(ciclooctadieno)rutenio (II)) y similares.

Si bien la temperatura de reacción no está particularmente limitada, por ejemplo, la reacción se puede realizar a temperatura ambiente o con calentamiento.

Los expertos en la técnica pueden determinar apropiadamente varias condiciones de la reacción mencionada anteriormente.

10 Cuando el compuesto (VII) o el compuesto (VIII) utilizados como compuesto de partida en el presente método de producción están disponibles en el mercado, se pueden utilizar los productos disponibles en el mercado, o se pueden obtener de manera adecuada mediante la producción a partir de un compuesto conocido mediante un método conocido per se, un método divulgado en la sección de Ejemplos a continuación, o un método análogo al mismo.

15 El presente compuesto puede ser un cristal. El cristal del presente compuesto se puede producir cristalizando el presente compuesto aplicando un método de cristalización conocido per se. Los ejemplos del método de cristalización incluyen un método de cristalización a partir de una solución, un método de cristalización a partir de un vapor, un método de cristalización a partir de una forma fundida y similares. Además, el presente compuesto puede ser un co-cristal o una sal de co-cristal farmacéuticamente aceptable. Aquí, el co-cristal o sal de co-cristal significan una sustancia cristalina compuesta de dos o más sólidos únicos a temperatura ambiente, cada uno con diferentes propiedades físicas (p. ej., estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad, estabilidad, etc.).
20 El co-cristal o la sal de co-cristal se pueden producir según un método de co-cristalización conocido per se.

El presente compuesto puede ser cualquiera de hidrato, no hidrato, solvato y no solvato.

[Uso del presente compuesto]

25 El presente compuesto tiene una actividad supresora de la producción de TNF- α y una actividad inhibidora del crecimiento de células cancerosas hematológicas superiores y, por lo tanto, es útil, por ejemplo, como un medicamento seguro basado en estas actividades. Se espera que el medicamento de la presente invención que contiene el presente compuesto muestre baja toxicidad (p. ej., toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, cardiotoxicidad, carcinogenicidad, etc.), y puede utilizarse como agente profiláctico o terapéutico para, por ejemplo, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, cáncer hematológico y similares en mamíferos (p. ej., ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, ganado bovino, oveja, mono, ser humano, etc.).

Los ejemplos de enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria incluyen artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, eritema nodoso leproso, osteoartritis, artritis gotosa, espondilitis reumatoide, diabetes autoinmunitaria y similares.

35 Los ejemplos del "cáncer hematológico" incluyen leucemia, linfoma maligno, mieloma múltiple y similares. La leucemia se clasifica en, pero sin limitarse a, leucemia aguda y leucemia crónica. La leucemia aguda incluye, pero sin limitarse a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda/linfoma linfoblástico y leucemia promielocítica aguda. La leucemia crónica incluye, pero sin limitarse a, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños. El linfoma maligno se clasifica en linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. El linfoma de Hodgkin se clasifica adicionalmente en linfoma de Hodgkin clásico y linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares.
40 El linfoma no Hodgkin se clasifica adicionalmente en neoplasias linfoides precursoras, neoplasias de células B maduras y neoplasias de células T/NK maduras. La neoplasia linfocítica precursora se clasifica en leucemia/linfoma linfoblástico de células B y leucemia/linfoma linfoblástico de células T. La neoplasia de células B maduras incluye, pero sin limitarse a, leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños, linfoma folicular, linfoma MALT, linfoma linfoplasmocitario, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de Burkitt y similares. La
45 neoplasia de células T/NK maduras incluye, pero sin limitarse a, linfoma de células T periféricas, leucemia/linfoma de células T en adultos, linfoma de células NK/T extraganglionar, linfoma de células NK/T tipo nasal extraganglionar, micosis fungoide, Síndrome de Sezary y similares.

Como se utiliza en el presente documento, "prevención" incluye la prevención de la aparición de una enfermedad (todos o uno o más estados patológicos) y el retraso de la aparición de la enfermedad. "Cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una dosis del presente compuesto que es suficiente para lograr el propósito. "Tratamiento" incluye la curación de una enfermedad (todos o uno o más estados patológicos), la mejora de la enfermedad y la supresión de la progresión de la gravedad de la enfermedad. "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una dosis del presente compuesto suficiente para lograr el propósito.

55 Cuando el presente compuesto se utiliza como medicamento, el presente compuesto se puede utilizar solo o como una composición farmacéutica del presente compuesto combinado con un portador farmacéuticamente aceptable ampliamente utilizado en el campo farmacéutico de acuerdo con un método conocido per se como método para

producir una preparación farmacéutica (p. ej., el método descrito en la Farmacopea Japonesa, etc.). La composición farmacéutica se mezcla con un portador, un excipiente, un diluyente, un agente solubilizante, etc., que generalmente se utilizan en el campo farmacéutico, dentro de un rango donde el efecto deseado de la presente invención no se ve afectado y puede ser administrado por vía oral o parenteral en forma de comprimido, polvo, gránulo, cápsula, jarabe, solución, inyección o similar. La forma de dosificación puede ser determinada apropiadamente por los expertos en la técnica de acuerdo con el uso previsto del presente compuesto. La dosis varía según los síntomas del paciente, la edad, el peso corporal y similares. Generalmente, se pueden administrar 0,01 - 500 mg, preferiblemente 0,05 - 300 mg, más preferiblemente 0,1 - 150 mg, aún más preferiblemente 0,5 - 100 mg, por día a un adulto en una o varias porciones.

[Ejemplo]

El presente compuesto se explica específicamente a continuación; sin embargo, no hace falta decir que la presente invención no se limita a ello.

Ejemplo 1 (Compuesto 1)

3-[4-(4-bromotiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

(1-1) A una mezcla de acetona/agua (2:1) (120 mL) se le añadieron 3-bromopiperidino-2,6-diona (9,74 g, 50,73 mmoles) y azida de sodio (16,51 g, 253,96 mmoles) y la mezcla se agitó bajo un atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporó la acetona y la solución restante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se trató con carbón activado y se concentró. El residuo concentrado se recrystalizó en acetato de etilo para proporcionar 3-azidopiperidino-2,6-diona (6,26 g, 80%) como un sólido de color gris. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,06(1H, s ancho), 4,57(1H, dd, J=5,4, 11,9Hz), 2,45-2,66(2H, m), 1,99-2,10(1H, m), 1,78-1,93(1H, m).

(1-2) A una solución de 3-bromo-4-etinitiofeno (0,23 g, 1,23 mmoles) en acetonitrilo (6 mL) se le añadió 3-azidopiperidino-2,6-diona (sintetizada mediante el método del Ejemplo 1 (1-1)) (0,19 g, 1,23 mmoles) y yoduro de cobre (I) (23,4 mg, 0,12 mmoles) y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol) para proporcionar 3-[4-(4-bromotiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona (0,15 g, 36%) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,17-11,31(1H, ancho), 8,66(1H, s), 8,05(1H, d, J=3,5Hz), 7,87(1H, d, J=3,5Hz), 5,90(1H, dd, J= 5,2, 12,6 Hz), 2,65-2,96 (3H, m), 2,29-2,39 (1H, m).

Ejemplo 2 (compuesto 2)

3-[4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1 (1-2), se obtuvo 3-[4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona (99 mg, 58% como un sólido de color blanco a partir de 3-etinitiofeno (70 mg, 0,65 mmoles).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,27(1H, s), 8,54(1H, s), 7,87(1H, dd, J=1,2, 2,9Hz), 7,67(1H, dd, J=3,0, 5,0Hz), 7,52(1H, dd, J=1,2, 5,0Hz), 5,85(1H, dd, J=5,2, 12,8Hz), 2,84-2,95(1H, m), 2,61-2,75(2H, m), 2,32-2,41(1H, m).

Ejemplo 3 (compuesto 3)

3-[4-(tiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

A una solución de trimetil(tiofen-2-iletinil)silano (560 mg, 3,11 mmoles) en metanol (6 mL) se añadió carbonato de potasio (858 mg, 6,21 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar un aceite incoloro (350 mg). A una solución del aceite incoloro obtenido (350 mg) en acetonitrilo (3 mL) se le añadieron 3-azidopiperidino-2,6-diona (sintetizada por el método del Ejemplo 1 (1-1)) (479 mg, 3,11 mmoles) y yoduro de cobre (I) (59,1 mg, 0,31 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol para proporcionar 3-[4-(tiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona (429 mg, 53%) como un sólido de color gris. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,28(1H, s ancho), 8,60(1H, s), 7,56(1H, dd, J=0,8, 5,0Hz), 7,44(1H, d, J=2,9Hz), 7,15(1H, dd, J= 3,6, 5,0 Hz), 5,86 (1H, d, J=8,2 Hz), 2,80-2,98 (1H, m), 2,60-2,80 (2H, m), 2,30-2,45 (1H, m).

Ejemplo 4 (compuesto 4)

3-[5-cloro-4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

A una solución de 3-etinitiofeno (0,80 mL, 8,04 mmoles) en tetrahidrofurano (12 mL) se le añadió gota a gota una solución de n-butil litio/hexano 1,64 M (5,60 mL, 9,18 mmoles) a -78°C y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una suspensión de N-clorosuccinimida (2,37 g, 17,75 mmoles) en

tetrahidrofurano (30 mL), y la mezcla se agitó de -78°C a temperatura ambiente durante 19,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió hexano y la mezcla se lavó con salmuera saturada y tiosulfato de sodio acuoso 1,0 M, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/diclorometano) para proporcionar una mezcla de 3-(cloroetil)tiofeno (723,3 mg) como un aceite de color amarillo pálido.

A una solución de la mezcla obtenida (723,3 mg) en acetonitrilo (8 mL) se le añadieron 3-azidopiperidino-2,6-diona (624,7 mg, 4,05 mmoles) y cloro(pentametilciclopentadienil)(ciclooctadieno)rutenio (II) (78,7 mg, 0,21 mmoles), y la mezcla se agitó a 70°C durante 20 días. La mezcla de reacción se concentró y el residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar un producto bruto (137,6 mg). El producto bruto obtenido se lavó con acetato de etilo y cloroformo para proporcionar 3-[5-cloro-4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona (44,6 mg, 2%) como un sólido de color gris. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,34(1H, s ancho), 8,03(1H, dd, J=1,3, 2,9Hz), 7,76(1H, dd, J=2,9, 5,0Hz), 7,64(1H, dd, J=1,3, 5,0Hz), 5,88 (1H, dd, J=5,1, 12,5 Hz), 2,69-3,01 (3H, m), 2,38-2,47 (1H, m).

Ejemplo 5 (compuesto 5)

3-[4-(5-metiltiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

(5-1) A una solución de 2-bromo-5-metiltiofeno (500 mg, 2,82 mmoles) en trietilamina (3 mL) se le añadieron trimetilsililacetileno (333 mg, 3,39 mmoles), yoduro de cobre (I) (53,8 mg, 0,28 mmoles) y bis(trifenilfosfina) dicloruro de paladio(II) (99,1 mg, 0,14 mmoles) y la mezcla se agitó utilizando un reactor de microondas a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar trimetil[(5-metiltiofen-2-il)etini]silano (539 mg, 98%) como un aceite de color naranja.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,23(1H, d, J=1,4Hz), 6,76-6,78 (1H, m), 2,43(3H, d, J=1.0Hz), 0,22(9H, s).

(5-2) Mediante un método similar al del Ejemplo 3, se obtuvo 3-[4-(5-metiltiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona (291 mg, 38 %) como un sólido de color gris a partir de trimetil[(5-metiltiofen-2-il)etini]silano (539 mg, 2,77 mmoles). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,26(1H, s), 8,47(1H, s), 7,58(1H, d, J=1,3Hz), 7,19-7,23(1H, m), 5,83(1H, dd, J=5,0, 12,4Hz), 2,89 (1H, ddd, J=4,0, 12,8, 17,6 Hz), 2,58-2,77 (2H, m), 2,49 (3H, d, J=0,9 Hz), 2,29-2,41 (1H, m).

Ejemplo 6 (compuesto 6)

3-[4-(5-metiltiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

Mediante un método similar al del ejemplo 5, se obtuvo 3-[4-(5-metiltiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona como un sólido de color azul pálido (16% de rendimiento) a partir de 4-bromo-2-metiltiofeno. trimetil[(5-metiltiofen-3-il)etini]silano RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,23(1H, d, J=1,3Hz), 6,75-6,80(1H, m), 2,43(3H, d, J=1,0Hz), 0,23(9H, s).

3-[4-(5-metiltiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,26(1H, s), 8,47(1H, s), 7,58(1H, d, J=1,4Hz), 7,21(1H, t ancho, J=1,2Hz), 5,83(1H, dd, J=5,1, 12,5 Hz), 2,84-2,94 (1H, m), 2,60-2,74 (2H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,09 (3H, s).

Ejemplo 7 (compuesto 7)

3-[4-(4-metiltiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

(7-1) Mediante un método similar al del Ejemplo 5 (5-1), se obtuvo trimetil[(4-metiltiofen-3-il)etini]silano (293 mg, 54%) como un aceite de color amarillo a partir de 3-bromo-4-metiltiofeno. (500 mg, 2,82 mmoles).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41 (1H, d, J=3,1 Hz), 6,84-6,89 (1H, m), 2,27 (3H, d, J=1,0 Hz), 0,24 (9H, s).

(7-2) A una solución de trimetil[(4-metiltiofen-3-il)etini]silano (423 mg, 2,18 mmoles) en metanol (6 mL) se le añadió carbonato de potasio (601,6 mg, 4,35 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. durante 23 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano) para proporcionar un aceite de color amarillo (180 mg). Mediante un método similar al del Ejemplo 1 (1-2), se obtuvo 3-[4-(4-metiltiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona (117 mg, 19%) como una sustancia de tipo amorfo de color blanco a partir del aceite obtenido (180 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,26(1H, s), 8,47(1H, s), 7,80(1H, d, J=3,3Hz), 7,27-7,31(1H, m), 5,86(1H, dd, J=5,0, 12,5Hz), 2,84-2,97 (1H, m), 2,65-2,79 (2H, m), 2,31-2,40 (4H, m).

Ejemplo 8 (compuesto 8)

3-[4-(5-acetiltiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

(8-1) A una solución de 2-acetil-5-bromotiofeno (0,50 g, 2,44 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadieron diisopropilamina (0,51 mL, 3,63 mmoles), trimetilsililacetileno (0,37 mL, 2,67 mmoles), bis(trifenilfosfina) dicloruro de

paladio(II) (86 mg, 0,12 mmoles) y yoduro de cobre (I) (12 mg, 0,06 mmoles), y la mezcla se selló en atmósfera de argón y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar una mezcla de 1-{5-[(trimetilsilil)etinitiofen-2-il]etanona (0,64 g) como un sólido de color pardo. La mezcla obtenida se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,53 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,19 (1H, d, J=4,0 Hz), 2,54 (3H, s), 0,26 (9H, s).

(8-2) A una solución de una mezcla de 1-{5-[(trimetilsilil)etinitiofen-2-il]etanona (0,64 g) en metanol (6 mL) se le añadió carbonato de potasio (0,80 g, 5,80 mmoles) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el producto filtrado se concentró. Se añadió agua al residuo concentrado y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar 1-(5-etinitiofen-2-il)etanona (0,19 g, 2 etapas 52%) como un sólido de color pardo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,54 (1H, d, J=4,0 Hz), 7,25 (1H, d, J=4,0 Hz), 3,51 (1H, s), 2,55 (3H, s).

(8-3) Mediante un método similar al del Ejemplo 1 (1-2), se obtuvo 3-[4-(5-acetiltiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona (70,6 mg, 18%) como un sólido de color pardo pálido a partir de 1-(5-etinitiofen-2-il)etanona (0,19 g, 1,26 mmoles).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,31(1H, s), 8,81(1H, s), 7,96(1H, d, J=4,0Hz), 7,56(1H, d, J=3,9Hz), 5,90(1H, dd, J=5,2, 12,8 Hz), 2,83-2,96 (1H, m), 2,58-2,77 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,34-2,43 (1H, m).

Ejemplo 9 (compuesto 9)

3-[4-[5-(hidroximetil)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1 (1-2), se obtuvo 3-[4-[5-(hidroximetil)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona (0,33 g, 29%) como un sólido de color púrpura pálido a partir de (4-etinitiofen-2-il)metanol (0,53 g, 3,84 mmoles). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,26(1H, s), 8,50(1H, s), 7,72(1H, d, J=1,4Hz), 7,32-7,38(1H, m), 5,84(1H, dd, J=5,2, 12,6Hz), 5,55(1H, t, J=5,8Hz), 4,66(2H, dd, J=0,7, 5,8Hz), 2,82-2,96(1H, m), 2,60-2,77(2H, m), 2,30-2,41(1H, m).

Ejemplo 10 (compuesto 10)

3-[4-(2,3-dihidrotieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

Mediante un método similar al del Ejemplo 1 (1-2), se obtuvo 3-[4-(2,3-dihidrotieno [3,4-b] [1,4]dioxin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona (0,87 g, 33%) como un sólido de color gris a partir de 5-etinitil-2,3-dihidrotieno[3,4-b][1,4]dioxina (1,36 g, 8,18 mmoles).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,23(1H, s), 8,33(1H, s), 6,62(1H, s), 5,87(1H, dd, J=5,1, 12,4Hz), 4,20-4,40(4H, m), 2,62-2,95(3H, m), 2,23-2,36 (1H, m).

Ejemplo 11 (compuesto 11)

3-[4-(5-clorotiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

(11-1) A una solución de 2-bromo-5-clorotiofeno (0,50 g, 2,53 mmoles) en THF (5 mL) se le añadieron diisopropilamina (0,53 mL, 3,77 mmoles), bis(trifenilfosfina) dicloruro de paladio(II) (88,9 mg, 0,13 mmoles), yoduro de cobre (I) (12,1 mg, 0,06 mmoles) y trimetilsililacetileno (0,37 mL, 2,67 mmoles), y la mezcla se selló en atmósfera de argón y se agitó a 80°C durante 5 h. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano) para proporcionar [(5-clorotiofen-2-il)etinitil]trimetilsilano (0,51 g, 94%) como un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,99(1H, d, J=3,9Hz), 6,76(1H, d, J=3,9Hz), 0,24(9H, s).

(11-2) Mediante un método similar al del Ejemplo 8 (8-2, 8-3), se obtuvo 3-[4-(5-clorotiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona como un sólido de color gris (23 % de rendimiento) a partir de [(5-clorotiofen-2-il)etinitil]trimetilsilano.

2-cloro-5-etinitiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,05 (1H, d, J=3,8 Hz), 6,79 (1H, d, J=3,9 Hz), 3,32 (1H, s).

3-[4-(5-clorotiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,28(1H, s), 8,64(1H, s), 7,32(1H, d, J=3,9Hz), 7,17(1H, d, J=3,9Hz), 5,87(1H, d, J=5,1, 12,6 Hz), 2,82-2,95 (1H, m), 2,60-2,75 (2H, m), 2,31-2,41 (1H, m).

Ejemplo 12 (compuesto 12)**3-[4-(5-bromotiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 1 (1-2), se obtuvo 3-[4-(5-bromotiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona (101,7 mg, 43%) como un sólido de color gris a partir de 2-bromo-5-etinitiofen (0,13 g, 0,69 mmoles).

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,28(1H, s), 8,64(1H, s), 7,29(1H, d, J=3,9Hz), 7,27(1H, d, J=3,8Hz), 5,87(1H, d, J=5,2, 12,6 Hz), 2,82-2,95 (1H, m), 2,60-2,76 (2H, m), 2,31-2,42 (1H, m).

Ejemplo 13 (compuesto 13)**3-[4-(2,5-dibromotiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona**

- 10 (13-1) A una solución de 2,5-dibromotiofen-3-carboxialdehído (0,34 g, 1,26 mmoles) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (0,32 g, 1,67 mmoles) en metanol (13 mL) se le añadió carbonato de potasio (0,35 g, 2,53 mmoles) y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 2,5-dibromo-3-etinitiofen (0,30 g, 90%) como un sólido de color pardo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,97(1H, s), 3,30(1H, s).

- 15 (13-2) Mediante un método similar al del Ejemplo 1 (1-2), se obtuvo 3-[4-(2,5-dibromotiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona (241,4 mg, 510) como un sólido pardo pálido a partir de 2,5-dibromo-3-etinitiofen (297,5 mg, 1,12 mmoles). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,28(1H, s), 8,79(1H, s), 7,64(1H, s), 5,92(1H, dd, J=5,4, 12,8Hz), 2,83-2,96(1H, m), 2,64-2,83(2H, m), 2,30-2,40 (1H, m).

Ejemplo 14 (compuesto 14)

- 20 **3-[4-(4-clorotiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 1 (1-2), se obtuvo 3-[4-(4-clorotiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona (67,8 mg, 510) como un sólido de color blanco a partir de 3-cloro-4-etinitiofen (64,1 mg, 0,45 mmoles).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,26(1H, s), 8,65(1H, s), 8,10(1H, d, J=3,6Hz), 7,77(1H, d, J=3,6Hz), 5,90(1H, dd, J=5,1, 12,5 Hz), 2,65-2,95 (3H, m), 2,30-2,40 (1H, m).

- 25 **Ejemplo 15 (compuesto 15)**

3-[4-(4-metoxi-5-metiltiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

- 30 (15-1) En atmósfera de argón, a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,36 g, 9,49 mmoles) en éter dietílico (80 mL) se le añadió gota a gota una solución de 4-bromo-3-metoxitiofen-2-carboxilato de metilo (2,01 g, 8,00 mmoles) en éter dietílico (14 mL) a no más de 5°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se filtró a través de celite. Se añadió agua al producto filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol) para proporcionar (4-bromo-3-metoxitiofen-2-il)metanol (1,29 g, 72%) como un aceite de color pardo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,15(1H, s), 4,77 (2H, d, J=5,8Hz), 3,90(3H, s), 1,92(1H, t, J=5,9Hz).

- 35 (15-2) A una solución de (4-bromo-3-metoxitiofen-2-il)metanol (1,29 g, 5,78 mmoles) en diclorometano (12 mL) se le añadió cloruro de tionilo (0,50 mL, 6,89 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Después de 2 h y 3 h, se añadió cloruro de tionilo (0,25 mL, 3,45 mmoles) a 0°C. A la mezcla de reacción se le añadió agua a 0°C y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se trató con carbón activado y se concentró para proporcionar 4-bromo-2-(clorometil)-3-metoxitiofen (1,32 g, 95%) como un aceite de color amarillo. El 4-bromo-2-(clorometil)-3-metoxitiofen obtenido se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,20(1H, s), 4,74(2H, s), 3,94(3H, s).

- 45 (15-3) En atmósfera de argón, a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,24 g, 6,32 mmoles) en tetrahydrofurano (55 mL) se le añadió gota a gota una solución de 4-bromo-2-(clorometil)-3-metoxitiofen (1,32 g, 5,47 mmoles) en tetrahydrofurano (10 mL) a no más de 5°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 5 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se filtró a través de celite. Se añadió agua al producto filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/diclorometano) para proporcionar 4-bromo-3-metoxi-2-metiltiofen (0,72 g, 64 %) como un aceite incoloro.

- 50 RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,95(1H, s), 3,81(3H, s), 2,37(3H, s).

(15-4) Mediante un método similar al del Ejemplo 11, se obtuvo 3-[4-(4-metoxi-5-metiltiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona como un sólido de color gris (34% de rendimiento) a partir de 4-bromo-3-metoxi-2-metiltiofen.

[(4-metoxi-5-metiltiofen-3-il)etinin]trimetilsilano RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,13 (1H, s), 3,90 (3H, s), 2,28 (3H, s), 0,24 (9H, s).

4-etinil-3-metoxi-2-metiltiofen

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,18(1H, s), 3,90(3H, s), 3,16(1H, s), 2,31(3H, s).

3-[4-(4-metoxi-5-metiltiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,23(1H, s ancho), 8,35(1H, s), 7,60(1H, s), 5,86(1H, dd, J=5,1, 12,4Hz), 3,73(3H, s), 2,63-2,96(3H, m), 2,25-2,41 (4H, m).

Ejemplo 16 (compuesto 16)

10 4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-metoxitiofen-2-carboxilato de metilo

Mediante un método similar al del Ejemplo 11, se obtuvo 4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-metoxitiofen-2-carboxilato de metilo como un sólido de color gris (36% de rendimiento) a partir de 4-bromo-3-metoxitiofen-2-carboxilato de metilo.

3-metoxi-4-[(trimetilsilil)etinin]tiofen-2-carboxilato de metilo

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,50(1H, s), 4,13(3H, s), 3,86(3H, s), 0,24(9H, s).

4-etinil-3-metoxitiofen-2-carboxilato de metilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,56(1H, s), 4,13(3H, s), 3,87(3H, s), 3,21(1H, s).

4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-metoxitiofen-2-carboxilato de metilo

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,26(1H, s), 8,48(1H, s), 8,23(1H, s), 5,89(1H, dd, J=5,0, 12,4Hz), 3,98(3H, s), 3,83(3H, s), 2,64-2,97(3H, m), 2,27-2,38(1H, m).

Ejemplo 17 (compuesto 17)

3-[4-(4-etoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

Mediante un método similar al del Ejemplo 11, se obtuvo 3-[4-(4-etoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona como un sólido de color pardo pálido (30% de rendimiento) a partir de 3-bromo-4-etoxitiofen.

25 [(4-etoxitiofen-3-il)etinin]trimetilsilano

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,36(1H, d, J=3,3Hz), 6,15(1H, d, J=3,3Hz), 4,04(2H, c, J=7,0Hz), 1,45(3H, t, J=7,0Hz), 0,25 (9H, s).

3-etoxi-4-etiniltiofen

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41(1H, d, J=3,3Hz), 6,18(1H, d, J=3,3Hz), 4,07(2H, c, J=7,0Hz), 3,17(1H, s), 1,46(3H, t, J=7,0 Hz).

3-[4-(4-etoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,23(1H, s), 8,27(1H, s), 7,88(1H, d, J=3,4Hz), 6,73(1H, d, J=3,4Hz), 5,88(1H, dd, J=5,0, 12,3 Hz), 4,11 (2H, c, J=7,0 Hz), 2,64-2,92 (3H, m), 2,26-2,36 (1H, m), 1,42 (3H, t, J=7,0 Hz).

Ejemplo 18 (compuesto 18)

35 3-[4-(2-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

Mediante un método similar al del Ejemplo 13, se obtuvo 3-[4-(2-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona como un sólido de color gris (25% de rendimiento) a partir de 2-metoxitiofen-3-carboxialdehído.

3-etinil-2-metoxitiofen

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,82(1H, d, J=5,8Hz), 6,50(1H, d, J=5,8Hz), 4,02(3H, s), 3,21(1H, s).

3-[4-(2-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,23(1H, s), 8,33(1H, s), 7,35(1H, d, J=5,8Hz), 6,94(1H, d, J=5,8Hz), 5,85(1H, dd, J=5,1, 12,5 Hz), 4,00 (3H, s), 2,63-2,94 (3H, m), 2,25-2,35 (1H, m).

Ejemplo 19 (compuesto 19)**5 3-[4-(4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 13, se obtuvo 3-[4-(4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona como un sólido de color gris (64% de rendimiento) a partir de 4-metoxitiofeno-3-carboxialdehído.

3-etinil-4-metoxitiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,42 (1H, d, J=3,3 Hz), 6,21 (1H, d, J=3,3 Hz), 3,88 (3H, s), 3,19 (1H, s).

10 3-[4-(4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,23(1H, s), 8,35(1H, s), 7,88(1H, d, J=3,4Hz), 6,75(1H, d, J=3,4Hz), 5,86(1H, dd, J=5,1, 12,5 Hz), 3,88 (3H, s), 2,63-2,94 (3H, m), 2,27-2,35 (1H, m).

Ejemplo 20 (compuesto 20)**3-[4-(5-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona**

15 Mediante un método similar al del Ejemplo 1 (1-2), se obtuvo 3-[4-(5-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona (0,80 g, 59%) como un sólido de color pardo pálido a partir de 4-etinil-2-metoxitiofeno (0,64 g, 4,63 mmoles).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,26(1H, s), 8,47(1H, s), 7,07(1H, d, J=1,7Hz), 6,71(1H, d, J=1,7Hz), 5,83(1H, dd, J=5,2, 12,7 Hz), 3,91 (3H, s), 2,82-2,95 (1H, m), 2,59-2,75 (2H, m), 2,30-2,40 (1H, m).

Ejemplo 21 (compuesto 21)**20 3-[4-(4-propoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 13, se obtuvo 3-[4-(4-propoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona como un sólido de color pardo pálido (50% de rendimiento) a partir de 4-propoxitiofeno-3-carboxialdehído.

3-etinil-4-propoxitiofeno

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,40(1H, d, J=3,3Hz), 6,17(1H, d, J=3,3Hz), 3,95(2H, t, J=6,6Hz), 3,16(1H, s), 1,80-1,91(2H, m), 1,04 (3H, t, J=7,4 Hz).

3-[4-(4-propoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,23(1H, s), 8,22(1H, s), 7,88(1H, d, J=3,3Hz), 6,73(1H, d, J=3,4Hz), 5,88(1H, dd, J=5,0, 12,4 Hz), 3,97-4,06 (2H, m), 2,65-2,93 (3H, m), 2,28-2,38 (1H, m), 1,77-1,89 (2H, m), 1,01 (3H, t, J=7,4 Hz).

Ejemplo 22 (compuesto 22)**30 3-[4-(5-cloro-4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona**

(22-1) A una solución de 4-metoxitiofeno-3-carboxialdehído (200 mg, 1,41 mmoles) en cloroformo (1,4 mL) se le añadió 2-cloro-1,3-bis(metoxycarbonil)guanidina (354,3 mg, 1,69 mmoles) y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 30 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 5-cloro-4-metoxitiofeno-3-carboxialdehído (151 mg, 60 %) como un aceite de color amarillo.

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,80 (1H, s), 7,83 (1H, s), 4,03 (3H, s).

(22-2) Mediante un método similar al del Ejemplo 13, se obtuvo 3-[4-(5-cloro-4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona como un sólido de color blanco (49% de rendimiento) a partir de 5-cloro-4-metoxitiofeno-3-carboxialdehído. 2-cloro-4-etinil-3-metoxitiofeno

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,21(1H, s), 4,01(3H, s), 3,19(1H, s). 3-[4-(5-cloro-4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,25(1H, s), 8,44(1H, s), 7,81(1H, s), 5,88(1H, dd, J=5,1, 12,5Hz), 3,90(3H, s), 2,65-2,95(3H, m), 2,27-2,37 (1H, m).

Ejemplo 23 (compuesto 23)**3-[4-(5-bromo-4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona**

(23-1) A una solución de 4-metoxitiofeno-3-carboxialdehído (0,10 g, 0,70 mmoles) en diclorometano (1 mL) se le añadió N-bromosuccinimida (131,6 mg, 0,74 mmoles) en pequeñas porciones a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 5-bromo-4-metoxitiofeno-3-carboxialdehído (0,16 g) como un aceite de color pardo pálido. El 5-bromo-4-metoxitiofeno-3-carboxialdehído obtenido se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,81 (1H, s), 8,00 (1H, s), 4,01 (3H, s).

(23-2) Mediante un método similar al del Ejemplo 13, se obtuvo 3-[4-(5-bromo-4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona como un sólido de color blanco (46% de rendimiento) a partir de 5-bromo-4-metoxitiofeno-3-carboxialdehído.

2-bromo-4-etinil-3-metoxitiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,39(1H, s), 4,00(3H, s), 3,20(1H, s).

3-[4-(5-bromo-4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,24(1H, s), 8,44(1H, s), 7,96(1H, s), 5,88(1H, dd, J=5,1, 12,5Hz), 3,86(3H, s), 2,65-2,96(3H, m), 2,27-2,38 (1H, m).

Ejemplo 24 (compuesto 24)**3-[4-(5-etoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona**

(24-1) A una solución de 5-bromotiofeno-3-carboxialdehído (9,96 g, 52,13 mmoles) en metanol (78 mL) se le añadieron ortoformiato de metilo (8,56 mL, 78,24 mmoles) y cloruro de amonio (0,39 g, 7,29 mmoles) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 60°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió éter dietílico al residuo concentrado y la mezcla se filtró. El producto filtrado se concentró y el residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 2-bromo-4-(dimetoximetil)tiofeno (11,80 g, 95%) como un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,23 (1H, dd, J=1,0, 1,5 Hz), 7,05 (1H, d, J=1,5 Hz), 5,37 (1H, d, J=0,7 Hz), 3,31 (6H, s).

(24-2) A una suspensión de hidruro de sodio (60%) (0,38 g, 9,50 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,27 mL) se le añadió lentamente etanol (2,53 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la formación de espuma. A esta solución se añadieron 2-bromo-4-(dimetoximetil)tiofeno (0,50 g, 2,11 mmoles) y bromuro de cobre(I) (15,1 mg, 0,11 mmoles) y la mezcla se hizo reaccionar en atmósfera de argón utilizando un reactor de microondas a 160°C durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el producto filtrado se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 4-(dimetoximetil)-2-etoxitiofeno (0,19 g, 48%) como un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,56(1H, d, J=1,0, 1,6Hz), 6,19(1H, d, J=1,6Hz), 5,28(1H, d, J=0,7Hz), 4,08(2H, c, J=7,0Hz), 3,32 (6H, s), 1,40 (3H, t, J=7,0 Hz).

(24-3) A una solución de 4-(dimetoximetil)-2-etoxitiofeno (0,58 g, 3,11 mmoles) en metanol (10 mL) se le añadió ácido clorhídrico 4,0 M (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera saturada y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 5-etoxitiofeno-3-carboxialdehído (0,32 g, 66%) como un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,67(1H, s), 7,39(1H, d, J=1,6Hz), 6,57(1H, d, J=1,6 Hz), 4,13(2H, c, J=7,0Hz), 1,43(3H, t, J=7,0 Hz).

(24-4) Mediante un método similar al del Ejemplo 13, se obtuvo 3-[4-(5-etoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona como un sólido pardo pálido (46% de rendimiento) a partir de 5-etoxitiofeno-3-carboxialdehído.

2-etoxi-4-etiniltiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,77(1H, d, J=1,6Hz), 6,22(1H, d, J=1,6Hz), 4,08(2H, c, J=7,0Hz), 2,96(1H, s), 1,41(3H, t, J=7,0 Hz).

3-[4-(5-etoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,26(1H, s), 8,46(1H, s), 7,07(1H, d, J=1,6Hz), 6,70(1H, d, J=1,6Hz), 5,83(1H, dd, J=5,0, 12,7 Hz), 4,15 (2H, c, J=7,0 Hz), 2,89 (1H, ddd, J=5,0, 13,1, 18,1 Hz), 2,58-2,75 (2H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz).

5 Ejemplo 25 (compuesto 25)**3-[4-(4-butoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona**

(25-1) A una solución de 3-bromo-4-(dietoximetil)tiofeno (0,66 g, 2,49 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidona (0,62 mL) se le añadieron bromuro de cobre(I) (0,36 g, 2,51 mmoles) y 1-butoxido de sodio (22,4% p/p en 1-BuOH) (3,74 g, 8,72 mmoles) y la mezcla se hizo reaccionar en una atmósfera de argón utilizando un reactor de microondas a 160°C durante 15 min. Se realizó la misma reacción para 2 lotes, y las mezclas de reacción de ambos lotes se combinaron y filtraron a través de celite. Se añadió salmuera saturada al producto filtrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 3-butoxi-4-(dietoximetil)tiofeno (0,95 g, 74%) como un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,32(1H, d, J=0,6, 3,4Hz), 6,17(1H, d, J=3,4Hz), 5,48(1H, d, J=0,6Hz), 3,96(2H, t, J=6,4Hz), 3,51-3,69(4H, m), 1,71-1,81(2H, m), 1,42-1,54(2H, m), 1,22(6H, t, J=7,1 Hz), 0,96(3H, t, J=7,4 Hz).

(25-2) Mediante un método similar al del Ejemplo 24 (24-3, 24-4), se obtuvo 3-[4-(4-butoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona como un sólido de color pardo pálido (54% de rendimiento) a partir de 3-butoxi-4-(dietoximetil)tiofeno.

20 4-butoxitiofeno-3-carboxialdehído

RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,91(1H, s), 8,01(1H, d, J=3,4Hz), 6,27(1H, d, J=3,4Hz), 4,03(2H, t, J=6,4Hz), 1,77-1,87(2H, m), 1,45-1,57 (2H, m), 0,99 (3H, t, J=7,4 Hz).

3-butoxi-4-etinitiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,40(1H, d, J=3,4Hz), 6,17(1H, d, J=3,3Hz), 3,99(2H, t, J=6,6Hz), 3,15(1H, s), 1,76-1,86(2H, m), 1,44-1,57 (2H, m), 0,98 (3H, t, J=7,4 Hz).

3-[4-(4-butoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,23(1H, s), 8,21(1H, s), 7,88(1H, d, J=3,4Hz), 6,73(1H, d, J=3,4Hz), 5,88(1H, dd, J=5,3, 12,6 Hz), 4,01-4,11 (2H, m), 2,64-2,93 (3H, m), 2,27-2,38 (1H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 1,40-1,51 (2H, m), 0,95 (3H, t, J=7,4 Hz).

30 Ejemplo 26 (compuesto 26)**3-[4-(4-isopropoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona**

(26-1) A una suspensión de hidruro de sodio (60%) (0,38 g, 9,50 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,27 mL) se le añadió lentamente 2-propanol (2,53 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la formación de espuma. A esta solución se añadieron 3-bromo-4-(dimetoximetil)tiofeno (0,50 g, 2,11 mmoles) y bromuro de cobre(I) (0,30 g, 2,09 mmoles) y la mezcla se hizo reaccionar en atmósfera de argón utilizando un reactor de microondas a 160°C durante 15 min. A la mezcla de reacción se le añadió éter dietílico (2 mL) y la mezcla se filtró a través de celite. Se realizó la misma reacción para 2 lotes y se combinaron los productos filtrados de ambos lotes. Se añadió salmuera saturada a la solución y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se trató con carbón activado y se concentró para proporcionar un aceite de color pardo amarillento (1,49 g). A una solución del aceite de color pardo amarillento obtenido (1,49 g) en metanol (10 mL) se le añadió ácido clorhídrico 4,0 M (10 mL) y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 20 min. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera saturada y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar una mezcla de 4-isopropoxitiofeno-3-carboxialdehído (0,65 g) como un aceite de color amarillo. La mezcla de 4-isopropoxitiofeno-3-carboxialdehído obtenida se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,88(1H, s), 8,00(1H, d, J=3,3Hz), 6,26(1H, d, J=3,3Hz), 4,47(1H, sep, J=6,1Hz), 1,40(6H, d, J=6,1 Hz).

(26-2) Mediante un método similar al del Ejemplo 13, se obtuvo 3-[4-(4-isopropoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona como un sólido de color gris a partir de la mezcla de 4-isopropoxitiofeno-3-carboxialdehído (a partir de 3-bromo-4-(dimetoximetil)tiofeno, 4 etapas 160) 3-etinil-4-isopropoxitiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,39(1H, d, J=3,3Hz), 6,20(1H, d, J=3,3Hz), 4,42(1H, sep, J=6,1Hz), 3,15(1H, s), 1,38(6H, d, J=6,1 Hz).

3-[4-(4-isopropoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,23(1H, s), 8,24(1H, s), 7,86(1H, d, J=3,3Hz), 6,74(1H, d, J=3,3Hz), 5,87(1H, dd, J=4,9, 12,2 Hz), 4,56 (1H, sep, J=6,0 Hz), 2,65-2,93 (3H, m), 2,28-2,36 (1H, m), 1,36 (6H, d, J=6,0 Hz).

Ejemplo 27 (compuesto 27)

3-[4-[4-(ciclopentiloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

10 (27-1) A una solución de 4-bromo-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo (1,00 g, 4,22 mmoles) en N,N-dimetilformamida (14 mL) se le añadieron bromuro de ciclopentilo (1,13 mL, 10,54 mmoles) y carbonato de cesio (3,44 g, 10,56 mmoles) y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a 100-110°C durante 48 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 4-bromo-3-(ciclopentiloxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,20 g, 93%) como un aceite incoloro.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,38(1H, s), 5,10-5,17(1H, m), 3,87(3H, s), 1,85-2,04 (4H, m), 1,69-1,82(2H, m), 1,55-1,69(2H, m).

20 (27-2) A una solución de 4-bromo-3-(ciclopentiloxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,20 g, 3,93 mmoles) en metanol (6,7 mL) se le añadieron agua (2,8 mL) e hidróxido de potasio (85%) (0,31 g, 4,70 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua al residuo concentrado y la mezcla se lavó con éter dietílico. A la capa acuosa se le añadió ácido clorhídrico 2,0 M (2,5 mL) y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar ácido 4-bromo-3-(ciclopentiloxi)tiofeno-2-carboxílico (1,05 g, 92%) como un sólido de color blanco. El ácido 4-bromo-3-(ciclopentiloxi)tiofen-2-carboxílico obtenido se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,51 (1H, s), 5,30-5,36 (1H, m), 1,78-2,05 (6H, m), 1,63-1,73 (2H, m).

25 (27-3) A una solución de ácido 4-bromo-3-(ciclopentiloxi)tiofeno-2-carboxílico (1,05 g, 3,61 mmoles) en quinolina (15 mL) se le añadió polvo de cobre (0,26 g, 4,09 mmoles) y la mezcla se agitó bajo un atmósfera de argón a 150°C durante 15 min. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2,0 M (65 mL) y la mezcla se filtró a través de celite y el producto filtrado se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 3-bromo-4-(ciclopentiloxi)tiofeno (0,81 g, 910) como un aceite incoloro.

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,16(1H, d, J=3,5Hz), 6,18(1H, d, J=3,5Hz), 4,64-4,70(1H, m), 1,76-1,98(6H, m), 1,56-1,68(2H, m).

(27-4) Mediante un método similar al del Ejemplo 11, se obtuvo 3-[4-[4-(ciclopentiloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona obtenido como un sólido azul pálido (8% de rendimiento) a partir de 3-bromo-4-(ciclopentiloxi)tiofeno.

{[4-(ciclopentiloxi)tiofen-3-il]etnil}trimetilsilano

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,33(1H, d, J=3,3Hz), 6,14(1H, d, J=3,3Hz), 4,67(1H, sep, J=2,7Hz), 1,76-2,06(6H, m), 1,56-1,70 (2H, m), 0,24 (9H, s).

3-(ciclopentiloxi)-4-etiniltiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,38(1H, d, J=3,3Hz), 6,14(1H, d, J=3,4Hz), 4,63-4,70(1H, m), 3,12(1H, s), 1,75-1,98(6H, m), 1,54-1,69 (2H, m).

3-[4-[4-(ciclopentiloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,22(1H, s), 8,17(1H, s), 7,87(1H, d, J=3,3Hz), 6,68(1H, d, J=3,3Hz), 5,88(1H, d, J=5,2, 12,5 Hz), 4,76-4,84 (1H, m), 2,65-2,92 (3H, m), 2,27-2,37 (1H, m), 1,91-2,02 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 1,67-1,80 (2H, m), 1,53-1,67 (2H, m).

Ejemplo 28 (compuesto 28)

3-[4-[4-(ciclopropilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

45 Mediante un método similar al del Ejemplo 27, se obtuvo 3-[4-[4-(ciclopropilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona como un sólido de color gris (14% de rendimiento) a partir de 4-bromo-3-hidroxitiofeno-2-carboxilato de metilo y (bromometil)ciclopropano.

4-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,38 (1H, s), 4,02 (2H, d, J=7,2 Hz), 3,87 (3H, s), 1,29-1,41(1H, m), 0,58-0,65(2H, m), 0,31-0,38(2H, m).

ácido 4-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)tiofeno-2-carboxílico

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,51 (1H, s), 4,16 (2H, d, J=7,4 Hz), 1,27-1,39 (1H, m), 0,64-0,71 (2H, m), 0,33-0,40 (2H, m).

3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)tiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,18(1H, d, J=3,5Hz), 6,21(1H, d, J=3,5Hz), 3,83(2H, d, J=6,8Hz), 1,25-1,38(1H, m), 0,61-0,69 (2H, m), 0,34-0,41 (2H, m).

{[4-(ciclopropilmetoxi)tiofen-3-il]etnil}trimetilsilano

- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,35(1H, d, J=3,3Hz), 6,15(1H, d, J=3,4Hz), 3,84(2H, d, J=6,7Hz), 1,23-1,37(1H, m), 0,56-0,73 (2H, m), 0,35-0,42 (2H, m), 0,25 (9H, s).

3-(ciclopropilmetoxi)-4-etinitiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41(1H, d, J=3,4Hz), 6,17(1H, d, J=3,4Hz), 3,83(2H, d, J=6,9Hz), 3,18(1H, s), 1,20-1,47(1H, m), 0,56-0,74 (2H, m), 0,34-0,41 (2H, m).

- 15 **3-{4-[4-(ciclopropilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona**

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,23(1H, s), 8,24(1H, s), 7,87(1H, d, J=3,3Hz), 6,72(1H, d, J=3,4Hz), 5,89(1H, dd, J=5,3, 12,6 Hz), 3,87-3,97 (2H, m), 2,65-2,94 (3H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 1,28-1,40 (1H, m), 0,59 (2H, ddd, J=4,2, 6,0, 8,0 Hz), 0,34-0,41 (2H, m).

Ejemplo 29 (compuesto 29)

- 20 **3-{4-[4-(ciclopentilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 27, se obtuvo 3-{4-[4-(ciclopentilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona como un sólido de color blanco (17% de rendimiento) a partir de 4-bromo-3-hidroxitiofeno-2-carboxilato de metilo y (yodometil)ciclopentano.

4-bromo-3-(ciclopentilmetoxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,38(1H, s), 4,05 (2H, d, J=6,9Hz), 3,87 (3H, s), 2,43(1H, sep, J=7,4Hz), 1,80-1,91(2H, m), 1,53-1,71 (4H, m), 1,41-1,51 (2H, m).

ácido 4-bromo-3-(ciclopentilmetoxi)tiofeno-2-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,49(1H, s), 4,14 (2H, d, J=7,0Hz), 2,44(1H, sep, J=7,5Hz), 1,79-1,94(2H, m), 1,53-1,73 (4H, m), 1,36-1,51 (2H, m).

- 30 **3-bromo-4-(ciclopentilmetoxi)tiofeno**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,17 (1H, d, J=3,5 Hz), 6,20 (1H, d, J=3,5 Hz), 3,86 (2H, d, J=6,8 Hz), 2,41 (1H, sep, J=7,5 Hz), 1,78-1,90 (2H, m), 1,53-1,72 (4H, m), 1,33-1,44 (2H, m).

{[4-(ciclopentilmetoxi)tiofen-3-il]etnil}trimetilsilano

- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,34 (1H, d, J=3,3 Hz), 6,14 (1H, d, J=3,3 Hz), 3,85 (2H, d, J=6,6 Hz), 2,40 (1H, sep, J=7,3 Hz), 1,77-1,88 (2H, m), 1,52-1,73 (4H, m), 1,37-1,48 (2H, m), 0,24 (9H, s).

3-(ciclopentilmetoxi)-4-etinitiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,39 (1H, d, J=3,4 Hz), 6,17 (1H, d, J=3,4 Hz), 3,85 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,14 (1H, s), 2,42 (1H, sep, J=7,4 Hz), 1,79-1,89 (2H, m), 1,52-1,71 (4H, m), 1,32-1,43 (2H, m).

3-{4-[4-(ciclopentilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona

- 40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,23(1H, s), 8,16(1H, s), 7,88(1H, d, J=3,4Hz), 6,73(1H, d, J=3,4Hz), 5,89(1H, dd, J=5,2, 12,6 Hz), 3,89-3,99 (2H, m), 2,65-2,93 (3H, m), 2,29-2,48 (2H, m), 1,78-1,90 (2H, m), 1,49-1,69 (4H, m), 1,27-1,40(2H,m).

Ejemplo 30 (compuesto 30)**3-{4-[4-(ciclohexilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 27, se obtuvo 3-{4-[4-(ciclohexilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona como un sólido pardo rojizo (rendimiento 150) a partir de 4-bromo-3-hidroxitiofeno-2-carboxilato de metilo y (bromometil)ciclohexano.

4-bromo-3-(ciclohexilmetoxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,37 (1H, s), 3,96 (2H, d, J=6,2 Hz), 3,87 (3H, s), 1,65-1,98 (6H, m), 1,06-1,38 (5H, m).

ácido 4-bromo-3-(ciclohexilmetoxi)tiofeno-2-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,49 (1H, s), 4,05 (2H, d, J=6,0 Hz), 1,66-1,97 (6H, m), 1,06-1,39 (5H, m).

3-bromo-4-(ciclohexilmetoxi)tiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,17 (1H, d, J=3,5 Hz), 6,19 (1H, d, J=3,4 Hz), 3,77 (2H, d, J=6,1 Hz), 1,65-1,93 (6H, m), 1,14-1,38 (3H, m), 0,99-1,14 (2H, m).

{[4-(ciclohexilmetoxi)tiofen-3-il]etinil}trimetilsilano

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,33(1H, d, J=3,3Hz), 6,13(1H, d, J=3,3Hz), 3,76(2H, d, J=6,0Hz), 1,65-1,92(6H, m), 1,03-1,37 (5H, m), 0,24 (9H, s).

3-(ciclohexilmetoxi)-4-etiniltiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,39(1H, d, J=3,4Hz), 6,15(1H, d, J=3,3Hz), 3,77(2H, d, J=6,1Hz), 3,14(1H, s), 1,80-1,93(3H, m), 1,65-1,80 (3H, m), 1,13-1,36 (3H, m), 0,99-1,13 (2H, m).

3-{4-[4-(ciclohexilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,23(1H, s), 8,17(1H, s), 7,87(1H, d, J=3,4Hz), 6,72(1H, d, J=3,4Hz), 5,88(1H, dd, J=5,1, 12,4 Hz), 3,83-3,93 (2H, m), 2,65-2,93 (3H, m), 2,31-2,40 (1H, m), 1,61-1,92 (6H, m), 1,01-1,35 (5H, m).

Ejemplo 31 (compuesto 31)**3-{4-[4-(4-metoxibenciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 27, se obtuvo 3-{4-[4-(4-metoxibenciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona como un sólido de color blanco (4% de rendimiento) a partir de 4-bromo-3-hidroxitiofeno-2-carboxilato de metilo y cloruro de 4-metoxibencilo.

4-bromo-3-(4-metoxibenciloxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,42-7,50(2H, m), 7,39(1H, s), 6,87-6,94(2H, m), 5,14(2H, s), 3,88(3H, s), 3,82(3H, s).

ácido 4-bromo-3-(4-metoxibenciloxi)tiofeno-2-carboxílico

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,10-13,64(1H, ancho), 7,97(1H, s), 7,36-7,43(2H, m), 6,91-6,98(2H, m), 5,10(2H, s), 3,76(3H, s).

3-bromo-4-(4-metoxibenciloxi)tiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,32-7,42 (2H, m), 7,18 (1H, d, J=3,5 Hz), 6,88-6,97 (2H, m), 6,28 (1H, d, J=3,5 Hz), 5,02 (2H, s), 3,82 (3H, s).

{[4-(4-metoxibenciloxi)tiofen-3-il]etinil}trimetilsilano

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,35-7,41(3H, m), 6,87-6,95(2H, m), 6,22(1H, d, J=3,3Hz), 5,02(2H, s), 3,82(3H, s), 0,24(9H, s).

3-etinil-4-(4-metoxibenciloxi)tiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41 (1H, d, J=3,4 Hz), 7,34-7,40 (2H, m), 6,88-6,94 (2H, m), 6,22 (1H, d, J=3,3 Hz), 5,03 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,16 (1H, s).

3-{4-[4-(4-metoxibenciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,22(1H, s), 8,21(1H, s), 7,87(1H, d, J=3,4Hz), 7,40-7,47(2H, m), 6,92-6,99(2H, m), 6,82(1H, d, J=3,4 Hz), 5,84(1H, dd, J=5,0, 12,4 Hz), 5,12(2H, s), 3,75(3H, s), 2,63-2,92(3H, m), 2,28-2,38(1H, m).

Ejemplo 32 (compuesto 32)**3-{4-[4-(benciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 27 (27-3, 27-4), se obtuvo 3-{4-[4-(benciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona como un sólido de color gris (29% de rendimiento) a partir del ácido 3-(benciloxi)-4-bromotiofeno-2-carboxílico.

3-(benciloxi)-4-bromotiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,42-7,48(2H, m), 7,36-7,42(2H, m), 7,30-7,36(1H, m), 7,19(1H, d, J=3,5Hz), 6,27(1H, d, J=3,5 Hz), 5,09 (2H, s).

{[4-(benciloxi)tiofen-3-il]etinil}trimetilsilano

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,28-7,49(6H, m), 6,22(1H, d, J=3,3Hz), 5,09(2H, s), 0,25(9H, s).

3-(benciloxi)-4-etiniltiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,29-7,47(6H, m), 6,22(1H, d, J=3,3Hz), 5,11(2H, s), 3,18(1H, s).

3-{4-[4-(benciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,23(1H, s), 8,28(1H, s), 7,89(1H, d, J=3,4Hz), 7,47-7,53(2H, m), 7,37-7,44(2H, m), 7,30-7,37(1H, m), 6,82 (1H, d, J=3,4 Hz), 5,86 (1H, dd, J=5,1, 12,4 Hz), 5,22 (2H, s), 2,64-2,93 (3H, m), 2,29-2,39 (1H, m).

Ejemplo 33 (compuesto 33)**3-{4-[4-(piridin-4-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona**

(33-1) A una solución de 4-bromo-3-hidroxitiofeno-2-carboxilato de metilo (0,75 g, 3,16 mmoles) en N,N-dimetilformamida (11 mL) se le añadió hidrobromuro de 4-(bromometil)piridina (2,00 g, 7,91 mmoles), trietilamina (1,10 mL, 7,89 mmoles) y carbonato de cesio (2,58 g, 7,92 mmoles) y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a 50°C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró, se añadió agua al producto filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol) para proporcionar 4-bromo-3-(piridin-4-ilmetoxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (0,27 g, 26%) como un sólido de color pardo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55-8,75 (2H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,44 (1H, s), 5,24 (2H, s), 3,87 (3H, s).

(33-2) A una solución de 4-bromo-3-(piridin-4-ilmetoxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (0,95 g, 2,89 mmoles) en metanol (4,9 mL) se le añadieron hidróxido de potasio (85%) (0,23 g, 3,48 mmoles) y agua (2,0 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadieron agua (6 mL) y ácido clorhídrico 1,0 M (3,52 mL) al residuo concentrado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar ácido 4-bromo-3-(piridin-4-ilmetoxi)tiofeno-2-carboxílico (0,89 g, 98%) como un sólido de color pardo claro. El ácido 4-bromo-3-(piridin-4-ilmetoxi)tiofen-2-carboxílico obtenido se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,75-14,10(1H, ancho), 8,52-8,69(2H, ancho), 8,03(1H, s), 7,51(2H, d, J=5,1Hz), 5,24(2H, s).

(33-3) A una solución de ácido 4-bromo-3-(piridin-4-ilmetoxi)tiofen-2-carboxílico (0,89 g, 2,83 mmoles) en quinolina (11 mL) se le añadió polvo de cobre (0,21 g, 3,30 mmoles) y se la mezcla se agitó bajo atmósfera de argón a 150°C durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el producto filtrado se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 4-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]piridina (0,69 g, 90%) como un sólido de color pardo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,50-8,75(2H, ancho), 7,39(2H, d ancho, J=5,0Hz), 7,24(1H, d, J=3,4Hz), 6,27(1H, d, J=3,5Hz), 5,11(2H, s).

(33-4) Mediante un método similar al del Ejemplo 11, se obtuvo 3-{4-[4-(piridin-4-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona como un sólido de color gris (10% de rendimiento) a partir de 4-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]piridina. 4-[(4-[(trimetilsilil)etinil]tiofen-3-iloxi)metil]piridina RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,50-8,75(2H, ancho), 7,37-7,43 (2H, ancho), 7,40(1H, d, J=3,3Hz), 6,22(1H, d, J=3,3Hz), 5,10(2H, s), 0,27 (9H, s).

4-[(4-etiniltiofen-3-iloxi)metil]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,58-8,68(2H, m), 7,45(1H, d, J=3,4Hz), 7,35-7,40(2H, m), 6,21(1H, d, J=3,3Hz), 5,12(2H, s), 3,21(1H, s).

3-{4-[4-(piridin-4-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,24(1H, s), 8,20-9,55(2H, ancho), 8,36(1H, s), 7,90(1H, d, J=3,4Hz), 7,23-7,86(2H, ancho), 6,81(1H, d, J=3,4 Hz), 5,88 (1H, dd, J=5,3, 12,6 Hz), 5,25 (2H, s ancho), 2,65-2,94 (3H, m), 2,29-2,40 (1H, m).

Ejemplo 34 (compuesto 34)**5 3-{4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 33, se obtuvo 3-{4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona como un sólido de color gris (23% de rendimiento) a partir de 4-bromo-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo y hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina.

4-bromo-3-(piridin-2-ilmetoxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55-8,63(1H, m), 7,74-7,87(2H, m), 7,43(1H, s), 7,22-7,28(1H, m), 5,33(2H, s), 3,85(3H, s).

ácido 4-bromo-3-(piridin-2-ilmetoxi)tiofeno-2-carboxílico

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,96-13,89(1H, ancho), 8,51-8,57(1H, m), 8,01(1H, s), 7,88(1H, dt, J=1,8, 7,7Hz), 7,69-7,74(1H, m), 7,34-7,40 (1H, m), 5,27 (2H, s).

2-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]piridina

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,55-8,62(1H, m), 7,75(1H, dt, J=1,7, 7,7Hz), 7,58-7,64(1H, m), 7,20-7,27(2H, m), 6,32(1H, d, J = 3,5 Hz), 5,23 (2H, s).

2-[(4-[(trimetilsilil)etnil]tiofen-3-iloxi)metil]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54-8,62(1H, m), 7,73(1H, dt, J=1,7, 7,7Hz), 7,63-7,68(1H, m), 7,39(1H, d, J=3,3Hz), 7,20-7,25(1H, m), 6,26 (1H, d, J=3,3 Hz), 5,21 (2H, s), 0,27 (9H, s).

20 2-[(4-etinitiofen-3-iloxi)metil]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,54-8,64(1H, m), 7,73(1H, dt, J=1,7, 7,7Hz), 7,56-7,64(1H, m), 7,43(1H, d, J=3,4Hz), 7,20-7,25(1H, m), 6,26 (1H, d, J=3,4 Hz), 5,24 (2H, s), 3,22 (1H, s).

3-{4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,24(1H, s ancho), 8,60(1H, d, J=4,4Hz), 8,41(1H, s), 7,90(1H, d, J=3,4Hz), 7,84(1H, dt, J=1,7, 7,7 Hz), 7,54 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,36 (1H, dd, J=5,0, 6,8 Hz), 6,82 (1H, d, J=3,4 Hz), 5,88 (1H, dd, J= 5,2, 12,5 Hz), 5,29 (2H, s), 2,81-2,94 (1H, m), 2,64-2,81 (2H, m), 2,30-2,40 (1H, m).

Ejemplo 35 (compuesto 35)**3-{4-[4-(piridin-3-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona**

30 Mediante un método similar al del Ejemplo 33, se obtuvo 3-{4-[4-(piridin-3-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona como un sólido de color gris (5% de rendimiento) a partir de 4-bromo-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo y hidrobromuro de 3-(bromometil)piridina.

4-bromo-3-(piridin-3-ilmetoxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,70-8,78(1H, ancho), 8,57-8,64(1H, m), 7,91-7,97(1H, m), 7,42(1H, s), 7,31-7,38(1H, m), 5,24(2H, s), 3,89 (3H, s).

35 ácido 4-bromo-3-(piridin-3-ilmetoxi)tiofeno-2-carboxílico

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,15-13,76(1H, ancho), 8,67(1H, s ancho), 8,53-8,61(1H, m), 8,00(1H, s), 7,87-7,93(1H, m), 7,44(1H, ddd, J =0,4, 4,8, 7,8 Hz), 5,23 (2H, s).

3-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]piridina

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,66-8,75 (1H, m), 8,56-8,64 (1H, m), 7,79-7,87(1H, m), 7,35(1H, ddd, J=0,4, 4,9, 7,8 Hz), 7,22(1H, d, J=3,4 Hz), 6,33 (1H, d, J=3,5 Hz), 5,11 (2H, s).

3-[(4-[(trimetilsilil)etnil]tiofen-3-iloxi)metil]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,66-8,74(1H, ancho), 8,54-8,63(1H, m), 7,80-7,87(1H, m), 7,39(1H, d, J=3,3Hz), 7,33(1H, dd, J=4,9, 7,7 Hz), 6,28 (1H, d, J=3,3 Hz), 5,11 (2H, s), 0,24 (9H, s).

3-[(4-etiniltiofen-3-iloxi)metil]piridina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,67-8,73(1H, m), 8,59(1H, dd, J=1,6, 4,8Hz), 7,78-7,83(1H, m), 7,44(1H, d, J=3,3Hz), 7,33(1H, ddd, J=0,6, 4,8, 7,8 Hz), 6,28 (1H, d, J=3,3 Hz), 5,12 (2H, s), 3,17 (1H, s).

3-[4-[4-(piridin-3-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,23(1H, s), 8,73(1H, d, J=1,7Hz), 8,55(1H, dd, J=1,6, 4,8Hz), 8,27(1H, s), 7,90-7,94(1H, m), 7,89(1H, d, J=3,4Hz), 7,43(1H, ddd, J=0,7, 4,8, 7,8Hz), 6,89(1H, d, J=3,4Hz), 5,85(1H, dd, J= 5,2, 12,5 Hz), 5,26 (2H, s), 2,79-2,92 (1H, m), 2,63-2,79 (2H, m), 2,26-2,39 (1H, m).

Ejemplo 36 (compuesto 36)**3-[4-[4-(morfolinometil)benciloxi]tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona**

- 10 (36-1) A una solución de 4-bromo-3-hidroxitiofen-2-carboxilato de metilo (1,00 g, 4,22 mmoles) en acetonitrilo (50 mL) se le añadieron α,α'-dibromo-p-xileno (3,34 g, 12,65 mmoles) y carbonato de potasio (0,58 g, 4,20 mmoles), y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 50°C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró, se añadió salmuera saturada al residuo concentrado y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 4-bromo-3-[4-(bromometil)benciloxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,30 g, 73 %) como un sólido pardo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,50-7,56(2H, m), 7,39-7,45(3H, m), 5,20(2H, s), 4,51(2H, s), 3,87(3H, s).

- 20 (36-2) A una solución de 4-bromo-3-[4-(bromometil)benciloxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,95 g, 4,64 mmoles) en diclorometano (46 mL) se le añadió morfolina (0,89 mL, 10,17 mmoles) y se la mezcla se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró. El residuo concentrado se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar una mezcla de 4-bromo-3-[4-(morfolinometil)benciloxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo (2,15 g) como un aceite de color amarillo pálido. La mezcla de 4-bromo-3-[4-(morfolinometil)benciloxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo obtenida se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,50 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,40 (1H, s), 7,35 (2H, d, J=8,0 Hz), 5,18 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,66-3,78 (4H, m), 3,51 (2H, s), 2,41-2,48 (4H, m).

- 25 (36-3) Mediante un método similar al del Ejemplo 33(33-2, 33-3), se obtuvo 4-[4-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]bencil]morfolina como un aceite de color pardo rojizo (89% rendimiento) a partir de la mezcla de 4-bromo-3-[4-(morfolinometil)benciloxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo. ácido 4-bromo-3-[4-(morfolinometil)benciloxi]tiofeno-2-carboxílico

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,97(1H, s), 7,44(2H, d, J=8,0Hz), 7,33(2H, d, J=8,0Hz), 5,15(2H, s), 3,54-3,62(4H, m), 3,50 (2H,s), 2,34-2,42 (4H,m).

4-[4-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]bencil]morfolina

- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,40(2H, d, J=8,2Hz), 7,35(2H, d, J=8,2Hz), 7,20 (1H, d, J=3,5Hz), 6,28(1H, d, J=3,5Hz), 5,07 (2H, s), 3,68-3,73 (4H, m), 3,50 (2H, s), 2,42-2,48 (4H, m).

- 40 (36-4) A una solución de 4-[4-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]bencil]morfolina (1,56 g, 4,24 mmoles) en acetonitrilo (8,5 mL) se le añadieron trietilamina (0,89 mL, 6,39 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,24 g, 0,21 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,12 g, 0,63 mmoles) y trimetilsililacetileno (0,64 mL, 4,63 mmoles), y la mezcla se selló en un tubo bajo atmósfera de argón y se agitó a 60°C durante 4 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 4-[4-[(4-[(trimetilsilil)etinil]tiofen-3-iloxi)metil]bencil]morfolina (0,63 g, 38%) como un aceite de color pardo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41(2H, d, J=8,1Hz), 7,37(1H, d, J=3,3Hz), 7,33(2H, d, J=8,1Hz), 6,23(1H, d, J=3,3Hz), 5,07 (2H, s), 3,68-3,74 (4H, m), 3,51 (2H, s), 2,41-2,48 (4H, m), 0,24 (9H, s).

- 45 (36-5) Mediante un método similar al del Ejemplo 8 (8-2, 8-3), se obtuvo 3-[4-[4-(morfolinometil)benciloxi]tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona como un sólido de color pardo (50 % de rendimiento) a partir de 4-[4-[(4-[(trimetilsilil)etinil]tiofen-3-iloxi)metil]bencil]morfolina.

4-[4-[(4-etiniltiofen-3-iloxi)metil]bencil]morfolina

- 50 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,42(1H, d, J=3,4Hz), 7,40(2H, d, J=8,3Hz), 7,34(2H, d, J=8,2Hz), 6,22(1H, d, J=3,3Hz), 5,09 (2H, s), 3,71 (4H, t ancho, J=4,7 Hz), 3,50 (2H, s), 3,17 (1H, s), 2,45 (4H, t ancho, J=4,5 Hz).

3-(4-{4-[4-(morfolinometil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,23(1H, s), 8,27(1H, s), 7,88(1H, d, J=3,4Hz), 7,45(2H, d, J=8,0Hz), 7,33(2H, d, J=8,1Hz), 6,82(1H, d, J=3,4Hz), 5,86(1H, dd, J=5,0, 12,3Hz), 5,20(2H, s), 3,56(4H, t ancho, J=4,6Hz), 3,45(2H, s), 2,65-2,92 (3H, m), 2,29-2,39 (5H, m).

5 (36-6) A una suspensión de 3-(4-{4-[4-(morfolinometil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona (0,10 g, 0,21 mmoles) en acetona (5 mL) se le añadió ácido metanosulfónico (13,9 µl, 0,21 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15,5 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetona para proporcionar metanosulfonato de 3-(4-{4-[4-(morfolinometil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona (0,10 g, 86%) como un sólido de color pardo pálido.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,25(1H, s), 9,70-9,86(1H, ancho), 8,34(1H, s), 7,89(1H, d, J=3,4Hz), 7,61(2H, d, J=7,8Hz), 7,52 (2H, d, J=7,8 Hz), 6,82 (1H, d, J=3,4 Hz), 5,87 (1H, d, J=5,2, 12,6 Hz), 5,27 (2H, s ancho), 4,36 (2H, d ancho, J=4,8 Hz), 3,96(2H, t ancho, J=11,9Hz), 3,61(2H, t ancho, J=12,0Hz), 3,26(2H, t ancho, J=11,6Hz), 3,05-3,18(2H, m), 2,81-2,94 (1H, m), 2,65-2,81 (2H, m), 2,28-2,39 (4H, m).

Ejemplo 37 (compuesto 37)**15 3-(4-{4-[4-(metoximetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona**

(37-1) A una solución de 4-bromo-3-[4-(bromometil)benciloxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo (sintetizado mediante el método del Ejemplo 36 (36-1)) (2,71 g, 6,45 mmoles) en metanol (11 mL) se le añadieron hidróxido de potasio (85%) (0,52 g, 7,88 mmoles) y agua (4,5 mL), y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 2 h, se añadió hidróxido de potasio (85 %) (0,74 g, 11,21 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo adicional durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se añadieron agua (20 mL) y ácido clorhídrico 2,0 M (10,0 mL) al residuo concentrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar una mezcla de ácido 4-bromo-3-[4-(metoximetil)benciloxi]tiofeno-2-carboxílico (2,26 g) como un sólido de color pardo amarillento. La mezcla de ácido 4-bromo-3-[4-(metoximetil)benciloxi]tiofeno-2-carboxílico obtenida se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,52(1H, s), 7,49(2H, d, J=7,9 Hz), 7,37(2H, d, J=8,1 Hz), 5,27(2H, s), 4,48(2H, s), 3,39(3H, s).

(37-2) A una solución de una mezcla de ácido 4-bromo-3-[4-(metoximetil)benciloxi]tiofeno-2-carboxílico (2,26 g) en dimetilsulfóxido (13 mL) se le añadieron carbonato de plata (0,17 g, 0,62 mmoles) y ácido acético (0,38 mL, 6,64 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a 120°C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo y la mezcla se filtró. Se añadió agua al producto filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 3-bromo-4-[4-(metoximetil)benciloxi]tiofeno (1,39 g, 2 etapas, 69 %) como un sólido pardo claro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,43(2H, d, J=8,2Hz), 7,36 (2H, d, J=8,2Hz), 7,19(1H, d, J=3,5Hz), 6,26(1H, d, J=3,5Hz), 5,08 (2H, s), 4,47 (2H, s), 3,40 (3H, s).

35 (37-3) Mediante un método similar al del Ejemplo 11, se obtuvo 3-(4-{4-[4-(metoximetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona como un sólido de color blanco (47% de rendimiento) a partir de 3-bromo-4-[4-(metoximetil)benciloxi]tiofeno.

{4-[4-(metoximetil)benciloxi]tiofen-3-il}etnil)trimetilsilano

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,45 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,37 (1H, d, J=3,3 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,2 Hz), 6,21 (1H, d, J=3,3 Hz), 5,09 (2H, s), 4,47 (2H, s), 3,39 (3H, s), 0,25 (9H, s).

3-etinil-4-[4-(metoximetil)benciloxi]tiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,43(2H, d, J=8,3Hz), 7,41(1H, d, J=3,4Hz), 7,35(2H, d, J=8,2Hz), 6,21(1H, d, J=3,3Hz), 5,10 (2H, s), 4,46 (2H, s), 3,39 (3H, s), 3,17 (1H, s).

3-(4-{4-[4-(metoximetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,23(1H, s ancho), 8,27(1H, s), 7,88(1H, d, J=3,4Hz), 7,48(2H, d, J=8,1Hz), 7,34(2H, d, J=8,1Hz), 6,81(1H, d, J=3,4Hz), 5,86(1H, dd, J=5,1, 12,5Hz), 5,21(2H, s), 4,41(2H, s), 3,29(3H, s), 2,63-2,93(3H,m), 2,29-2,39(1H,m).

Ejemplo 38 (compuesto 38)**3-{4-[4-(4-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino]metil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il} piperidino-2,6-diona**

50 (38-1) Mediante un método similar al del Ejemplo 36(36-1, 36-2) y el Ejemplo 33(33-2), se obtuvo ácido 4-bromo-3-(4-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino]metil)benciloxi]tiofeno-2-carboxílico como un sólido amarillo pálido (71% de

rendimiento) a partir de 4-bromo-3-hidroxitiofeno-2-carboxilato de metilo, α,α' -dibromo-p-xileno y cis- 2,6-dimetilmorfolina.

4-bromo-3-(4-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino]metil)benciloxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,51 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 7,41 (1H, s), 7,34 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 5,18 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,64-3,73 (2H, m), 3,48 (2H, s), 2,66-2,74 (2H, m), 1,74 (2H, t ancho, $J=10,8$ Hz), 1,14 (6H, d, $J=6,3$ Hz).

ácido 4-bromo-3-(4-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino]metil)benciloxi)tiofeno-2-carboxílico

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,46(2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,41(2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,29(1H, s), 5,31(2H, s), 3,95-4,03(2H, m), 3,93 (2H, s), 3,18 (2H, d, $J=11,1$ Hz), 2,13 (2H, t ancho, $J=11,3$ Hz), 1,16 (6H, d, $J=6,3$ Hz).

10 (38-2) A una solución de ácido 4-bromo-3-(4-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino]metil)benciloxi)tiofeno-2-carboxílico (1,44 g, 3,27 mmoles) en dimetil sulfóxido (7,5 mL) se añadieron carbonato de plata (186 mg, 0,67 mmoles) y ácido acético (0,22 mL, 3,84 mmoles) y la mezcla se agitó a 120°C durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1,0 M y la mezcla se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar (2S,6R)-4-{4-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]bencil}-2,6-dimetilmorfolina (1,29 g, 99%) como un aceite de color pardo. La (2S,6R)-4-{4-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]bencil}-2,6-dimetilmorfolina obtenida se utilizó para la siguiente reacción sin purificación.

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,40(2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,34(2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,19(1H, d, $J=3,5$ Hz), 6,28(1H, d, $J=3,5$ Hz), 5,07 (2H, s), 3,64-3,74 (2H, m), 3,47 (2H, s), 2,66-2,74 (2H, m), 1,75 (2H, dd, $J=10,3, 11,2$ Hz), 1,13 (6H, d, $J=6,3$ Hz).

20 (38-3) Mediante un método similar al del Ejemplo 36 (36-4, 36-5), se obtuvo 3-{4-[4-(4-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino]metil)benciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona como un sólido de color blanco (53 % de rendimiento) a partir de (2S,6R)-4-{4-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]bencil}-2,6-dimetilmorfolina.

(2S,6R)-2,6-dimetil-4-[4-[(4-(trimetilsilil)etnil]tiofen-3-iloxi)metil]bencil]morfolina

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,41(2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,37 (1H, d, $J=3,3$ Hz), 7,33(2H, d, $J=8,1$ Hz), 6,23(1H, d, $J=3,3$ Hz), 5,07(2H, s), 3,64-3,74(2H, m), 3,49(2H, s), 2,70(2H, d ancho, $J=10,6$ Hz), 1,75(2H, t, $J=10,7$ Hz), 1,13(6H, d, $J=6,3$ Hz), 0,24 (9H, s).

(2S,6R)-4-{4-[(4-etiniltiofen-3-iloxi)metil]bencil}-2,6-dimetilmorfolina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,30-7,42(5H, m), 6,23(1H, d, $J=3,3$ Hz), 5,08(2H, s), 3,64-3,73(2H, m), 3,47(2H, s), 3,17(1H, s), 2,66-2,73 (2H, m), 1,74 (2H, dd, $J=10,5, 11,1$ Hz), 1,13 (6H, d, $J=6,3$ Hz).

3-{4-[4-(4-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino]metil)benciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il} piperidino-2,6-diona

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,84-9,26(1H, ancho), 7,94(1H, s), 7,91(1H, d, $J=3,4$ Hz), 7,40(2H, d, $J=8,1$ Hz), 7,34(2H, d, $J=8,1$ Hz), 6,41 (1H, d, $J=3,4$ Hz), 5,31 (1H, dd, $J=5,2, 10,2$ Hz), 5,09 y 5,13 (2H, cAB, $J=11,1$ Hz), 3,62-3,74 (2H, m), 3,46 y 3,57(2H, cAB, $J=13,0$ Hz), 2,89-3,01(1H, m), 2,54-2,84(5H, m), 1,85(1H, t, $J=10,8$ Hz), 1,77(1H, t, $J=10,8$ Hz), 1,15 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,14 (3H, d, $J=6,4$ Hz).

Ejemplo 39 (compuesto 39)

35 **3-(4-{4-[3-(morfolinometil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 38, se obtuvo 3-(4-{4-[3-(morfolinometil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona como un sólido de color blanco azulado (10% de rendimiento) a partir de 4-bromo-3-hidroxitiofeno-2-carboxilato de metilo, α,α' -dibromo-m-xileno y morfolina.

4-bromo-3-[3-(bromometil)benciloxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo

40 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,56-7,59(1H, s ancho), 7,45-7,50(1H, m), 7,41(1H, s), 7,36-7,40(2H, m), 5,20(2H, s), 4,52(2H, s), 3,88 (3H, s).

4-bromo-3-[3-(morfolinometil)benciloxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,42-7,48 (2H, m), 7,39(1H, s), 7,29-7,37 (2H, m), 5,21(2H, s), 3,88(3H, s), 3,71(4H, t ancho, $J=4,7$ Hz), 3,52 (2H, s), 2,44 (4H, t ancho, $J=4,5$ Hz).

45 **ácido 4-bromo-3-[3-(morfolinometil)benciloxi]tiofeno-2-carboxílico**

RMN ^1H (CDCl_3) δ 11,07-11,47(1H, s ancho), 7,54-7,62(1H, s ancho), 7,50(1H, d ancho, $J=6,8$ Hz), 7,22-7,35(3H, m), 5,22 (2H, s), 3,92 (2H, s), 3,82 (4H, t ancho, $J=4,6$ Hz), 2,71-2,95 (4H, ancho).

4-{3-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]bencil}morfolina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,39-7,42(1H, s ancho), 7,26-7,37(3H, m), 7,19(1H, d, J=3,5Hz), 6,27(1H, d, J=3,5Hz), 5,08(2H, s), 3,70 (4H, t ancho, J=4,7 Hz), 3,51 (2H, s), 2,44 (4H, t ancho, J=4,5 Hz).

4-{3-[(4-{(trimetilsilil)etnil]tiofen-3-iloxi)metil]bencil}morfolina

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,39-7,42(1H, ancho), 7,27-7,39(4H, m), 6,22(1H, d, J=3,3Hz), 5,08(2H, s), 3,70(4H, t ancho, J=4,6Hz), 3,51 (2H, s), 2,43 (4H, t ancho, J=4,5 Hz), 0,25 (9H, s).

4-{3-[(4-etinitiofen-3-iloxi)metil]bencil}morfolina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,39-7,43 (2H, m), 7,27-7,37 (3H, m), 6,21(1H, d, J=3,3Hz), 5,10(2H, s), 3,70(4H, t ancho, J=4,6Hz), 3,51 (2H, s), 3,17 (1H, s), 2,43 (4H, t ancho, J=4,5 Hz).

10 **3-(4-{4-[3-(morfolinometil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona**

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,16-11,30(1H, ancho), 8,27(1H, s), 7,88(1H, d, J=3,4Hz), 7,31-7,43(3H, m), 7,26(1H, d ancho, J=7,2Hz), 6,80(1H, d, J=3,4Hz), 5,85(1H, dd, J=5,1, 12,4Hz), 5,22(2H, s), 3,53(4H, t ancho, J=4,5Hz), 3,46(2H, s), 2,63-2,94 (3H, m), 2,21-2,41 (5H, m).

Ejemplo 40 (compuesto 40)

15 **3-(4-{4-[2-(morfolinometil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona**

(40-1) Mediante un método similar al del Ejemplo 38 (38-1, 38-2), se obtuvo 4-{2-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]bencil}morfolina como un aceite de color pardo (64% de rendimiento) a partir de 4-bromo-3-hidroxitiofeno-2-carboxilato de metilo, α,α'-dibromo-o-xileno y morfolina.

4-bromo-3-[2-(bromometil)benciloxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,56-7,62(1H, m), 7,41-7,46(2H, m), 7,34-7,39(2H, m), 5,32(2H, s), 4,86(2H, s), 3,90(3H, s).

4-bromo-3-[2-(morfolinometil)benciloxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,63-7,69(1H, m), 7,41(1H, s), 7,24-7,35(3H, m), 5,42(2H, s), 3,86(3H, s), 3,66(2H, s), 3,64(4H, t ancho, J=4,6 Hz), 2,43 (4H, t ancho, J=4,4 Hz).

4-{2-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]bencil}morfolina

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,50(1H, d, J=6,6Hz), 7,22-7,34(3H, m), 7,18(1H, d, J=3,5Hz), 6,35(1H, d, J=3,5Hz), 5,29(2H, s), 3,64 (4H, t ancho, J=4,6 Hz), 3,57 (2H, s), 2,41 (4H, t ancho, J=4,4 Hz).

- (40-2) A una solución de 4-{2-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]bencil}morfolina (680,2 mg, 1,85 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3,5 mL) se le añadieron bis(trifenilfosfina) dicloruro de paladio(II) (128,6 mg, 0,18 mmoles), trietilamina (1,52 mL, 10,91 mmoles) y trimetilsililacetileno (1,25 mL, 9,04 mmoles), y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a 70°C durante 6,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 4-{2-[(4-{(trimetilsilil)etnil]tiofen-3-iloxi)metil]bencil}morfolina (602,8 mg, 84 %) como un aceite de color pardo rojizo.

- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,57(1H, d, J=7,1Hz), 7,37(1H, d, J=3,3Hz), 7,22-7,34(3H, m), 6,26(1H, d, J=3,3Hz), 5,29(2H, s), 3,61-3,68 (4H, m), 3,59 (2H, s), 2,36-2,47 (4H, m), 0,23 (9H, s).

(40-3) Mediante un método similar al del Ejemplo 8 (8-2, 8-3), se obtuvo 3-(4-{4-[2-(morfolinometil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona como un sólido de color blanco azulado (40 % de rendimiento) a partir de 4-{2-[(4-{(trimetilsilil)etnil]tiofen-3-iloxi)metil]bencil}morfolina.

40 **4-{2-[(4-etinitiofen-3-iloxi)metil]bencil}morfolina**

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,48-7,53(1H, m), 7,42(1H, d, J=3,3Hz), 7,23-7,33(3H, m), 6,31(1H, d, J=3,3Hz), 5,31(2H, s), 3,65 (4H, t ancho, J=4,6 Hz), 3,58 (2H, s), 3,16 (1H, s), 2,42 (4H, t ancho, J=4,4 Hz).

3-(4-{4-[2-(morfolinometil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona

- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,18-11,26(1H, ancho), 8,25(1H, s), 7,89(1H, d, J=3,4Hz), 7,45-7,52(1H, m), 7,25-7,36(3H, m), 6,83(1H, d, J=3,4 Hz), 5,85 (1H, dd, J=5,0, 12,4 Hz), 5,38 (2H, s), 3,55 (2H, s), 3,51 (4H, t ancho, J=4,3 Hz), 2,63-2,91 (3H, m), 2,24-2,41 (5H, m).

Ejemplo 41 (compuesto 41)**hidrocloruro de 3-(4-{4-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona**

Mediante un método similar al del Ejemplo 38(38-1, 38-2) y el Ejemplo 11, se obtuvo 3-(4-{4-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona como un aceite pardo rojizo (rendimiento 180) a partir de 4-bromo-3-hidroxitiofeno-2-carboxilato de metilo, α,α' -dibromo-p-xileno y pirrolidina.

A una solución de la 3-(4-{4-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona obtenida (316,9 mg, 0,70 mmoles) en acetato de etilo (2 mL) se le añadió una solución de ácido clorhídrico 4,0 M/acetato de etilo (193,0 μ l) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración y el residuo se recrystalizó en acetona-metanol para proporcionar hidrocloruro de 3-(4-{4-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona (159,1 mg, 47 %) como un sólido pardo pálido.

4-bromo-3-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,46-7,58(4H, m), 7,41(1H, s), 5,20(2H, s), 3,88(5H, s), 2,69-3,00(4H, ancho), 1,85-2,09(4H, ancho).

ácido 4-bromo-3-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofeno-2-carboxílico

EM m/z 398[M+1]⁺, 396[M+1]⁺

1-{4-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]bencil}pirrolidina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,32-7,45(4H, m), 7,19(1H, d, J=3,5Hz), 6,27(1H, d, J=3,5Hz), 5,07(2H, s), 3,62(2H, s), 2,47-2,56(4H, m), 1,75-1,84 (4H, m).

1-{4-[(4-{(trimetilsilil)etnil]tiofen-3-iloxi)metil]bencil}pirrolidina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,31-7,42(5H, m), 6,22(1H, d, J=3,3Hz), 5,07(2H, s), 3,62(2H, s), 2,47-2,54(4H, m), 1,74-1,84(4H, m), 0,24 (9H, s).

1-{4-[(4-etinitiofen-3-iloxi)metil]bencil}pirrolidina

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,30-7,44(5H, m), 6,22(1H, d, J=3,4Hz), 5,09(2H, s), 3,61(2H, s), 3,17(1H, s), 2,45-2,56(4H, m), 1,73-1,84 (4H, m).

hidrocloruro de 3-(4-{4-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,22(1H, s), 10,82-10,99(1H, ancho), 8,31(1H, s), 7,88(1H, d, J=3,4Hz), 7,53-7,66(4H, m), 6,83(1H, d, J=3,4 Hz), 5,89 (1H, dd, J=5,0, 12,4 Hz), 5,25 (2H, s), 4,32 (2H, d, J=5,8 Hz), 3,26-3,39 (2H, m), 2,96-3,10(2H, m), 2,81-2,95(1H, m), 2,65-2,81(2H, m), 2,29-2,39(1H, m), 1,94-2,07(2H, m), 1,79-1,94(2H, m).

Ejemplo 42 (compuesto 42)**hidrocloruro de 3-(4-{4-[4-(piperidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona**

(42-1) A una suspensión de 4-bromo-3-[4-(bromometil)benciloxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo (sintetizado mediante el método del Ejemplo 36 (36-1)) (1,17 g, 2,78 mmoles) en agua (7 mL) se le añadieron hidróxido de potasio (85%) (0,53 g, 8,03 mmoles) y acetona (5 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió agua al residuo concentrado y la mezcla se lavó con éter dietílico. A la fase acuosa se le añadió ácido clorhídrico 2,0 M (5,0 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar ácido 4-bromo-3-[4-(hidroximetil)benciloxi]tiofeno-2-carboxílico (0,94 g, 99%) como un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,66 (1H, s), 7,46-7,52 (2H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 5,20 (2H, s), 4,61 (2H, s).

(42-2) Mediante un método similar al del Ejemplo 37 (37-2), se obtuvo {4-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]fenil}metanol (0,67 g, 82%) como un sólido de color pardo a partir de ácido 4-bromo-3-[4-(hidroximetil)benciloxi]tiofeno-2-carboxílico (0,94 g, 2,74 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,37-7,47 (4H, m), 7,20 (1H, d, J=3,5Hz), 6,27 (1H, d, J=3,5Hz), 5,09(2H, s), 4,72 (2H, d, J= 5,8 Hz), 1,65 (1H, t, J=5,9 Hz).

(42-3) A una solución de {4-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]fenil}metanol (0,67 g, 2,24 mmol) y trietilamina (0,62 mL, 4,5 mmol) en diclorometano (9 mL) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,26 mL, 3,36 mmoles) en atmósfera de argón a -20°C y la mezcla se agitó a -20°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, ácido clorhídrico 2,0 M y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar una mezcla de metanosulfonato de 4-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]bencilo (0,94 g) como un aceite de color amarillo pálido. La mezcla de metanosulfonato de 4-[(4-bromotiofen-3-

iloxi)metil]bencilo obtenida se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41-7,53 (4H, m), 7,21(1H, d, J=3,4Hz), 6,28(1H, d, J=3,5Hz), 5,25(2H, s), 5,11(2H, s), 2,94 (3H, s).

(42-4) Bajo una atmósfera de argón a 0°C, a una suspensión de hidruro de sodio (60%) (0,11 g, 2,75 mmoles) en N,N-dimetilformamida (7,5 mL) se le añadió gota a gota piperidina (0,27 mL, 2,73 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 min. A la suspensión se le añadió gota a gota una solución de metanosulfonato de 4-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]bencilo (0,94 g) en N,N-dimetilformamida (4 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol) para proporcionar 1-[4-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]bencil]piperidina (0,82 g, 2 etapas 99%) como un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,30-7,42(4H, m), 7,19(1H, d, J=3,4Hz), 6,28(1H, d, J=3,5Hz), 5,07(2H, s), 3,49(2H, s), 2,39 (4H, s ancho), 1,53-1,63 (4H, m), 1,38-1,48 (2H, m).

(42-5) Mediante un método similar al del Ejemplo 11, se obtuvo 3-(4-{4-[4-(piperidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona como una sustancia amorfa de color pardo pálido (10% de rendimiento) a partir de 1-[4-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]bencil]piperidina.

A una suspensión de 3-(4-{4-[4-(piperidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona (212,9 mg, 0,46 mmoles) en acetato de etilo (2 mL) se le añadió una solución de ácido clorhídrico 4,0 M/acetato de etilo (125,7 µL) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración y el residuo se recristalizó en acetato de etilo-metanol para proporcionar hidrocloreto de 3-(4-{4-[4-(piperidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona (133,0 mg, 57 %) como un sólido de color gris.

1-[4-[(4-{(trimetilsilil)etnil]tiofen-3-iloxi)metil]bencil]piperidina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,28-7,45(5H, m), 6,23(1H, d, J=3,3Hz), 5,07(2H, s), 3,48(2H, s), 2,28-2,45(4H, ancho), 1,52-1,61(4H, m), 1,37-1,47 (2H, m), 0,24 (9H, s).

1-[4-[(4-etinitiofen-3-iloxi)metil]bencil]piperidina

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41(1H, d, J=3,3Hz), 7,30-7,40 (4H, m), 6,23(1H, d, J=3,3Hz), 5,08(2H, s), 3,47(2H, s), 3,17 (1H, s), 2,27-2,46 (4H, ancho), 1,52-1,64 (4H, m), 1,36-1,48 (2H, m).

hidrocloreto de 3-(4-{4-[4-(piperidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,22(1H, s ancho), 10,52-10,70(1H, ancho), 8,32(1H, s), 7,88(1H, d, J=3,3Hz), 7,54-7,66(4H, m), 6,84(1H, d, J=3,4Hz), 5,89(1H, dd, J=5,0, 12,4Hz), 5,25(2H, s), 4,23(2H, d, J=5,3Hz), 3,26(2H, d ancho, J=11,8 Hz), 2,65-2,96(5H, m), 2,28-2,40(1H, m), 1,63-1,87(5H, m), 1,24-1,43(1H, m).

Ejemplo 43 (compuesto 43)

3-[4-[4-(4-clorobenciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

(43-1) A una solución de 4-bromo-3-hidroxitiofeno-2-carboxilato de metilo (1,00 g, 4,22 mmoles) en tetrahidrofurano (85 mL) se le añadieron alcohol p-clorobencílico (0,90 g, 6,31 mmoles) y trifetilfosfina (2,21 g, 8,43 mmoles) y se añadieron gota a gota a esto azodicarboxilato de diisopropilo (1,66 mL, 8,43 mmoles) a 0°C. En atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 4-bromo-3-(4-clorobenciloxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,48 g, 97 %) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,45-7,52 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,33-7,39 (2H, m), 5,17 (2H, s), 3,88 (3H, s).

(43-2) Mediante un método similar al del Ejemplo 33 (33-2) y el Ejemplo 38 (38-2), se obtuvo 3-bromo-4-(4-clorobenciloxi)tiofeno como un sólido de color blanco (97 % de rendimiento) a partir de 4-bromo-3-(4-clorobenciloxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo.

ácido 4-bromo-3-(4-clorobenciloxi)tiofeno-2-carboxílico

¹H RMN (CD₃OD) δ 7,68 (1H, s), 7,48-7,54 (2H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 5,18 (2H, s).

3-bromo-4-(4-clorobenciloxi)tiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,33-7,42 (4H, m), 7,20 (1H, d, J=3,5 Hz), 6,27 (1H, d, J=3,5 Hz), 5,05 (2H, s).

(43-3) Mediante un método similar al del Ejemplo 11, se obtuvo 3-{4-[4-(4-clorobenciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona como un sólido de color blanco (19% de rendimiento) a partir de 3-bromo-4-(4-clorobenciloxi)tiofeno.

{[4-(4-clorobenciloxi)tiofen-3-il]etinil}trimetilsilano

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,32-7,44(5H, m), 6,22(1H, d, J=3,3Hz), 5,05(2H, s), 0,25(9H, s).

3-(4-clorobenciloxi)-4-etinitiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,42 (1H, d, J=3,3 Hz), 7,32-7,41 (4H, m), 6,21 (1H, d, J=3,3 Hz), 5,07 (2H, s), 3,18 (1H, s).

5 3-{4-[4-(4-clorobenciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,23(1H, s ancho), 8,28(1H, s), 7,89(1H, d, J=3,4Hz), 7,50-7,55(2H, m), 7,44-7,49(2H, m), 6,82(1H, d, J=3,4 Hz), 5,85 (1H, dd, J=5,2, 12,5 Hz), 5,21 (2H, s), 2,64-2,93 (3H, m), 2,28-2,40 (1H, m).

Ejemplo 44 (compuesto 44)**3-{4-[4-(1-feniletotoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona**

- 10 Mediante un método similar al del Ejemplo 43, se obtuvo una mezcla de isómeros ópticos de 3-{4-[4-(1-feniletotoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidina-2,6-diona como un sólido de color blanco (15% de rendimiento) a partir de 4-bromo-3-hidroxitiofeno-2-carboxilato de metilo y alcohol (±)-1-feniletílico.

4-bromo-3-(1-feniletotoxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,43-7,50(2H, m), 7,33(1H, s), 7,24-7,38(3H, m), 5,75(1H, c, J=6,5Hz), 3,83(3H, s), 1,68(3H, d, J=6,5 Hz).

ácido 4-bromo-3-(1-feniletotoxi)tiofeno-2-carboxílico

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,45(1H, s), 7,42-7,47(2H, m), 7,28-7,38(3H, m), 5,85(1H, c, J=6,5Hz), 1,73(3H, d, J=6,5Hz).

3-bromo-4-(1-feniletotoxi)tiofeno

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,32-7,41(4H, m), 7,24-7,30(1H, m), 7,12(1H, d, J=3,4Hz), 6,02(1H, d, J=3,5Hz), 5,18(1H, c, J=6,5 Hz), 1,67 (3H, d, J=6,4 Hz).

trimetil{[4-(1-feniletotoxi)tiofen-3-il]etinil}silano

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,23-7,44(6H, m), 6,00(1H, d, J=3,3Hz), 5,20(1H, c, J=6,4Hz), 1,65(3H, d, J=6,4Hz), 0,27(9H, s).

3-etinil-4-(1-feniletotoxi)tiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,24-7,41(6H, m), 5,98(1H, d, J=3,3Hz), 5,20(1H, c, J=6,5Hz), 3,20(1H, s), 1,67(3H, d, J= 6,5 Hz).

25 3-{4-[4-(1-feniletotoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,26(1H, s), 8,45(0,8H, s, mayoritario), 8,43(0,2H, s, minoritario), 7,82(1H, d, J=3,4Hz), 7,43-7,48(2H, m), 7,31-7,38(2H, m), 7,23-7,30(1H, m), 6,55(0,2H, d, J=3,4Hz, minoritario), 6,52(0,8H, d, J=3,4Hz, mayoritario), 5,92(1H, dd, J=4,9, 12,2Hz), 5,46(1H, c, J=6,3Hz), 2,66-2,96(3H, m), 2,31-2,41(1H, m), 1,64(3H, d, J= 6,4 Hz).

30 Ejemplo 45 (compuesto 45)**hidrocloruro de 3-(4-[4-(2-morfolinoetil)benciloxi]tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona**

(45-1) Mediante un método similar al del Ejemplo 43(43-1) y el Ejemplo 33(33-2), se obtuvo ácido 4-bromo-3-[4-(2-morfolinoetil)benciloxi]tiofeno-2-carboxílico como un sólido de color blanco (86 % de rendimiento) a partir de 4-bromo-3-hidroxitiofeno-2-carboxilato de metilo y [4-(2-morfolinoetil)fenil]metanol.

35 4-bromo-3-[4-(2-morfolinoetil)benciloxi]tiofeno-2-carboxilato de metilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,47(2H, d, J=8,1Hz), 7,40(1H, s), 7,23(2H, d, J=8,1Hz), 5,16(2H, s), 3,87(3H, s), 3,74(4H, t, J=4,7 Hz), 2,78-2,86 (2H, m), 2,56-2,63 (2H, m), 2,46-2,56 (4H, m).

ácido 4-bromo-3-[4-(2-morfolinoetil)benciloxi]tiofeno-2-carboxílico

- 40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,95(1H, s), 7,36-7,41(2H, m), 7,22-7,27(2H, m), 5,13(2H, s), 3,54-3,63(4H, m), 2,72-2,80(2H, m), 2,43-2,59 (6H, m).

(45-2) A una solución de ácido 4-bromo-3-[4-(2-morfolinoetil)benciloxi]tiofeno-2-carboxílico (331,0 mg, 0,78 mmoles) en dimetilsulfóxido (3,9 mL) se le añadieron carbonato de plata (24,0 mg, 0,09 mmoles) y ácido acético (49 µL, 0,86 mmoles), y la mezcla se agitó a 120°C durante 15 min. Se añadió carbonato de plata (48,6 mg, 0,18 mmoles) para

dividir dos veces 5 min y 10 min más tarde. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron ácido clorhídrico 1,0 M y acetato de etilo, y la mezcla se agitó durante algún tiempo y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado (266,1 mg) se

disolvió en cloroformo (2 mL), una solución de acetato de etilo/ácido clorhídrico 4,0 M (0,3 mL, 1,2 mmoles) y a continuación, se añadió éter dietílico (2 mL), y el precipitado se recogió por filtración. para proporcionar hidrocloreto de 4-{4-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]fenetil}morfolina (278,4 mg, 85%) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,73-10,96(1H, ancho), 7,66(1H, d, J=3,5Hz), 7,41-7,47(2H, m), 7,29-7,35(2H, m), 6,84(1H, d, J=3,5 Hz), 5,08 (2H, s), 3,94-4,03 (2H, m), 3,77 (2H, t ancho, J=11,5 Hz), 3,44-3,53 (2H, m), 3,28-3,38 (2H, m), 3,02-3,16(4H,m).

(45-3) Mediante un método similar al del Ejemplo 40 (40-2), se obtuvo 4-{4-[(4-{[(trimetilsilil)etnil]tiofen-3-iloxi}metil)fenetil]morfolina (192,8 mg, 73%). como un aceite pardo rojizo a partir de hidrocloreto de 4-{4-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]fenetil}morfolina (278,4 mg, 0,66 mol).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,35-7,40(3H, m), 7,19-7,24(2H, m), 6,22(1H, d, J=3,3Hz), 5,06(2H, s), 3,72-3,77(4H, m), 2,78- 2,85 (2H, m), 2,48-2,63 (6H, m), 0,25 (9H, s).

(45-4) A una solución de 4-{4-[(4-{[(trimetilsilil)etnil]tiofen-3-iloxi}metil)fenetil]morfolina (164,9 mg, 0,41 mmoles) y ácido acético (0,24 mL, 4,19 mmoles) en tetrahidrofurano (1,7 mL) se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano 1 M (2,1 mL, 2,10 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/metanol) para proporcionar 4-{4-[(4-etinitiofen-3-iloxi)metil]fenetil}morfolina (116,1 mg, 85 %) como un aceite de color pardo rojizo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41(1H, d, J=3,4Hz), 7,34-7,39(2H, m), 7,19-7,24(2H, m), 6,22(1H, d, J=3,4Hz), 5,07(2H, s), 3,75 (4H, t ancho, J=4,6 Hz), 3,17 (1H, s), 2,77-2,87 (2H, m), 2,49-2,65 (6H, m).

(45-5) A una suspensión de 4-{4-[(4-etinitiofen-3-iloxi)metil]fenetil}morfolina (101,8 mg, 0,31 mmoles) en alcohol terc-butílico (1,2 mL) y agua (1,2 mL) se le añadieron 3-azidopiperidino-2,6-diona (sintetizada mediante el método del Ejemplo 1 (1-1)) (53,2 mg, 0,35 mmoles), sulfato de cobre (II) pentahidratado (7,2 mg, 0,03 mmoles) y ascorbato de sodio (12,3 mg, 0,06 mmoles) , y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla de reacción se añadieron acetonitrilo y metanol y se disolvió un material insoluble, se trató con carbón activado y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol) y el compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo (1,5 mL) y metanol (0,5 mL), y se añadió una solución de ácido clorhídrico/acetato de etilo 4,0 M (100 µl, 0,40 mmoles) a 0°C. A la mezcla de reacción se le añadió metanol y la mezcla se trató con carbón activado y el disolvente se evaporó. El residuo se solidificó en acetona para proporcionar hidrocloreto de 3-{4-[4-{4-(2-morfolinoetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona (39,8 mg, 26%) como un sólido de color pardo pálido.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,24(1H, s ancho), 11,07-11,30(1H, ancho), 8,29(1H, s), 7,88(1H, d, J=3,3Hz), 7,48(2H, d, J=8,1Hz), 7,30 (2H, d, J=8,1 Hz), 6,81 (1H, d, J=3,4 Hz), 5,88 (1H, d, J=5,0, 12,3 Hz), 5,20 (2H, s), 3,98 (2H, dd ancho, J=2,3, 12,3Hz), 3,80(2H, t ancho, J=11,5Hz), 3,47(2H, d ancho, J=12,3Hz), 3,25-3,37(2H, m), 2,99-3,15(4H, m), 2,63-2,95 (3H, m), 2,28-2,39 (1H, m).

40 Ejemplo 46 (compuesto 46)

hidrocloreto de 3-{4-[4-{4-[(dimetilamino)metil]benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

(46-1) Mediante un método similar al del Ejemplo 36 (36-4), se obtuvo [4-{4-[(trimetilsilil)etnil]tiofen-3-iloxi}metil]fenil]metanol (468,5 mg, 59%) como un aceite de color pardo rojizo a partir de {4-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]fenil]metanol (sintetizado mediante el método del Ejemplo 42 (42-1, 42-2)) (754,3 mg, 2,52 mmoles).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,33-7,52(5H, m), 6,22(1H, d, J=3,3Hz), 5,09(2H, s), 4,71(2H, d, J=5,9Hz), 1,65(1H, t ancho, J= 6,0 Hz), 0,25 (9H, s).

(46-2) A una solución de [4-{4-[(trimetilsilil)etnil]tiofen-3-iloxi}metil]fenil]metanol (468,5 mg, 1,48 mmoles) en diclorometano (5,9 mL) se le añadieron trietilamina (0,41 mL, 2,94 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,17 mL, 2,20 mmoles) a -20°C, y la mezcla se agitó de -20°C a -9°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1,0 M y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado (624,1 mg) se disolvió en diclorometano (15 mL), se añadió una solución de dimetilamina/metanol 2 M (2,2 mL, 4,4 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante 17,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol) para proporcionar una mezcla de 1-[4-[(4-{[(trimetilsilil)etnil]tiofen-3-iloxi}metil]fenil]-N,N-dimetilmetanoamina (373,7 mg)

como un aceite de color pardo. A una solución de la mezcla obtenida (373,7 mg) en metanol (2,2 mL) se le añadió carbonato de potasio (303,9 mg, 2,20 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 h. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol) para proporcionar 1-{4-[(4-etiniltiofen-3-iloxi)metil]fenil}-N,N-dimetilmetanoamina (175,7 mg, 44 %) como un aceite de color rojo-pardo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,38-7,43 (3H, m), 7,29-7,35 (2H, m), 6,22(1H, d, J=3,3Hz), 5,09(2H, s), 3,43(2H, s), 3,17(1H, s), 2,24 (6H, s).

(46-3) Mediante un método similar al del Ejemplo 1 (1-2), se obtuvo 3-[4-(4-{[(dimetilamino)metil]benciloxi}tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona (227,5 mg) como un aceite de color verde a partir de 1-{4-[(4-etiniltiofen-3-iloxi)metil]fenil}-N,N-dimetilmetanoamina (175,7 mg, 0,65 mmoles).

El aceite de color verde obtenido (227,5 mg) se disolvió en acetato de etilo (2 mL) y metanol (2 mL) y se añadió una solución de ácido clorhídrico/acetato de etilo 4,0 M (0,3 mL, 1,20 mmoles) a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol y se trató con carbón activado. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se suspendió en metanol (0,5 mL). La materia insoluble se eliminó por filtración y el producto filtrado se concentró. El residuo concentrado se disolvió en metanol (0,3 mL) a 40°C y se dejó reposar a 5°C para permitir la precipitación de un sólido. Se añadió metanol (1,0 mL) y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol, acetato de etilo y éter dietílico para proporcionar hidrocloreto de 3-[4-(4-{[(dimetilamino)metil]benciloxi}tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona (87,6 mg, 29%) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,23 (1H, s ancho), 10,07-10,60 (1H, ancho), 8,32(1H, s), 7,88(1H, d, J=3,4Hz), 7,52-7,62(4H, m), 6,82(1H, d, J=3,4Hz), 5,88(1H, dd, J=5,0, 12,4Hz), 5,26(2H, s), 4,26(2H, s ancho), 2,59-2,95(9H, m), 2,28-2,40(1H, m).

Ejemplo 47 (compuesto 47)

3-[4-[4-(benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

(47-1) Mediante un método similar al del Ejemplo 43 (43-1), se obtuvo 3-(benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-4-bromotiofen-2-carboxilato de metilo (1,20 g, 93 %) como un sólido de color blanco a partir de benzo[b]tiofeno-2-metanol (0,72 g, 4,38 mmoles) y 4-bromo-3-hidroxitiofeno-2-carboxilato de metilo (0,80 g, 3,37 mmoles). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,80-7,86(1H, m), 7,73-7,79(1H, m), 7,41(1H, s), 7,37(1H, d ancho, J=0,7Hz), 7,31-7,38(2H, m), 5,49(2H, d, J=0,7 Hz), 3,90 (3H, s).

(47-2) Se disolvió 3-(benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-4-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (1,17 g, 3,05 mmoles) en una mezcla disolvente de tetrahidrofurano (70 mL)-agua (9,4 mL), se añadió hidróxido de litio acuoso 1,25 M (18,8 mL, 23,5 mmoles) a 0°C y la mezcla se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió ácido clorhídrico 1,0 M (25 mL, 25 mmoles) y el precipitado se recogió por filtración para proporcionar ácido 3-(benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-4-bromotiofeno-2-carboxílico (1,10 g, 98%) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,90-8,00(2H, m), 7,81-7,88(1H, m), 7,47(1H, s), 7,32-7,42(2H, m), 5,53(2H, s).

(47-3) Mediante un método similar al del Ejemplo 38 (38-2) y el Ejemplo 40 (40-2, 40-3), se obtuvo 3-[4-[4-(benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona como un sólido de color blanco (14% de rendimiento) a partir de ácido 3-(benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)-4-bromotiofeno-2-carboxílico.

2-[(4-bromotiofen-3-iloxi)metil]benzo[b]tiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,79-7,86(1H, m), 7,72-7,79(1H, m), 7,29-7,39(3H, m), 7,20(1H, d, J=3,5Hz), 6,39(1H, d, J=3,5 Hz), 5,34 (2H, d, J=0,8 Hz).

2-[(4-etiniltiofen-3-iloxi)metil]benzo[b]tiofeno

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,79-7,84(1H, m), 7,73-7,77(1H, m), 7,42(1H, d, J=3,3Hz), 7,29-7,39(3H, m), 6,34(1H, d, J=3,3 Hz), 5,35 (2H, d, J=0,9 Hz), 3,19 (1H, s).

3-[4-[4-(benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,11-11,30(1H, s ancho), 8,28(1H, s), 7,93-7,98(1H, m), 7,91 (1H, d, J=3,4Hz), 7,82-7,88(1H, m), 7,58(1H, d, J=0,3 Hz), 7,33-7,41 (2H, m), 6,96 (1H, d, J=3,4 Hz), 5,86 (1H, dd, J=5,0, 12,4 Hz), 5,52 (2H, s), 2,64-2,91(3H, m), 2,29-2,40(1H, m).

Ejemplo 48 (compuesto 48)

3-[5-bromo-4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

A una suspensión de N-bromosuccinimida (1,19 g, 6,69 mmoles) y nitrato de plata (107,2 mg, 0,63 mmoles) en acetona (30 mL) se le añadió 3-etiniltiofeno (0,60 mL, 6,03 mmoles) y la mezcla se agitó en el oscuridad a temperatura ambiente

durante 16,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexano y se lavó con salmuera saturada y tiosulfato de sodio acuoso 1,0 M. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar una mezcla de 3-(bromoetil)tiofeno (1,21 g) como un aceite de color pardo. La mezcla obtenida (1,21 g) se disolvió en tetrahidrofurano (12 mL), se añadieron 3-azidopiperidino-2,6-diona (sintetizada por el método del Ejemplo 1 (1-1)) (0,97 g, 6,29 mmoles), acetato de cobre(II) (53,6 mg, 0,30 mmoles) y yoduro de cobre (I) (56,1 mg, 0,29 mmoles) y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a 50°C durante 2 días. A la mezcla de reacción se añadió agua (12 mL) y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y acetónitrilo. El residuo se recrystalizó en dimetilsulfóxido-agua para proporcionar 3-[5-bromo-4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona (1,14 g, 55 %) como un sólido de color gris. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,33(1H, s ancho), 8,04(1H, dd, J=1,3, 2,9Hz), 7,75(1H, dd, J=2,9, 5,0Hz), 7,66(1H, dd, J=1,3, 5,0Hz), 5,86 (1H, ddd, J=5,1, 12,6 Hz), 2,96 (1H, ddd, J=5,1, 13,1, 16,6 Hz), 2,83 (1H, dc, J=4,2, 12,7 Hz), 2,65-2,77 (1H, m), 2,37-2,46 (1H, m).

Ejemplo 49 (compuesto 49)

3-[5-yodo-4-(4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona

(49-1) A una solución de 3-etinil-4-metoxitiofeno (sintetizado por el método del Ejemplo 19) (136,5 mg, 0,99 mmoles) en tetrahidrofurano (2,4 mL) se le añadieron hidroyoduro de N-yodomorfina (420,2 mg, 1,23 mmoles) y yoduro de cobre(I) (10,2 mg, 0,05 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 26,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió hexano y la mezcla se lavó con salmuera saturada y tiosulfato de sodio acuoso 1,0 M. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para proporcionar 3-(yodoetil)-4-metoxitiofeno (232,2 mg, 89%) como un aceite de color pardo rojizo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,38(1H, d, J=3,3Hz), 6,19(1H, d, J=3,3Hz), 3,86(3H, s).

(49-2) A una solución de 3-(yodoetil)-4-metoxitiofeno (232,2 mg, 0,88 mmoles) en tetrahidrofurano (1,8 mL) se le añadieron 3-azidopiperidino-2,6-diona (145,6 mg, 0,94 mmoles), tris[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amina (25,4 mg, 0,05 mmoles) y yoduro de cobre (I) (9,2 mg, 0,05 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró y el residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para proporcionar un sólido de color verde pálido (287,0 mg). El sólido de color verde pálido obtenido se lavó con metanol y acetato de etilo, y a continuación, con cloroformo y metanol, y se disolvió en dimetilsulfóxido (1 mL). Se añadió agua (0,8 mL) y el precipitado se recogió por filtración. El residuo se lavó con metanol y acetato de etilo para proporcionar 3-[5-yodo-4-(4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona (157,5 mg, 43%) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,15-11,42(1H, s ancho), 7,66(1H, d, J=3,3Hz), 6,75(1H, d, J=3,3Hz), 5,77(1H, dd, J=5,1, 12,4Hz), 3,78 (3H, s), 2,98 (1H, ddd, J=5,3, 12,9, 16,8 Hz), 2,74-2,88 (1H, m), 2,70 (1H, ddd, J=2,8, 4,0, 16,8 Hz), 2,30-2,43 (1H, m).

Ejemplo 50: Prueba de supresión de la producción de TNF-α humano

Se recogió sangre periférica de un adulto sano en un tubo de recogida de sangre al vacío (Terumo, que contenía EDTA/2Na) y a continuación, se diluyó dos veces con un volumen igual de OTSUKA NORMAL SALINE (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.). La sangre diluida se mezcló con Lymphoprep (AXIS-SHIELD) en la mitad del volumen de la sangre diluida, se dispensó a un tubo cónico de 15 mL y se centrifugó a temperatura ambiente durante 20 min (2100 rpm). Las células mononucleares acumuladas en la interfase entre Lymphoprep y el plasma se transfirieron a un tubo cónico de 50 mL, se diluyeron con OTSUKA NORMAL SALINE, y la suspensión de células mononucleares se centrifugó a temperatura ambiente durante 10 min (1150 rpm) y a continuación, se eliminó el sobrenadante. La fracción de células mononucleares obtenida como precipitado se suspendió en una cantidad apropiada de medio RPMI1640 que contenía suero de ternera fetal al 10% (Thermo Fisher Scientific) (Thermo Fisher Scientific, en adelante abreviado como medio A), y se diluyó según correspondiera con solución de azul tripán al 0,4% (Sigma-Aldrich Co. LLC.). El número de células viables se contó con un hemocitómetro (ERMA INC.). Se diluyó con medio A de forma que el valor obtenido fuera de 5×10⁵ células/mL. Por otro lado, se añadieron previamente 75 µL de medio A, 5 µL de solución de compuesto de prueba de 0,4 mg/mL (solución de DMSO diluida 10 veces con medio A) y 20 µL de solución de lipopolisacárido de 10 µg/mL (Sigma-Aldrich Co. LLC.) (diluida con medio A) al mismo pocillo de una placa de fondo plano de 96 pocillos Falcon (Corning Incorporated), y la suspensión celular mencionada anteriormente se dispensó a razón de 0,1 mL/pocillo. Se añadieron 5 µL de DMSO diluido 10 veces con medio A al pocillo de control en lugar de la solución del compuesto. Después de cultivar a 37°C en una corriente de CO₂ al 5% durante 24 h, la solución de cultivo se centrifugó a 4°C, 1000 rpm durante 3 min y se recuperó el sobrenadante. El contenido de TNF-α en el sobrenadante se midió utilizando un kit ELISA (Peprotech) según un método convencional. La cantidad de TNF-α producido en el pocillo que contenía el compuesto de prueba se determinó con la cantidad de TNF-α producido en el pocillo de control como 100, y se calculó la tasa de supresión para cada prueba. Como se muestra en la Tabla 1, el compuesto de la presente invención mostró una fuerte actividad supresora de la producción de TNF-α a 10 µg/mL.

[Tabla 1]Tabla 1 Tasa de supresión de la producción de TNF- α (%)

compuesto 1	90	compuesto 18	100	compuesto 35	70
compuesto 2	98	compuesto 19	83	compuesto 36	98
compuesto 3	59	compuesto 20	87	compuesto 37	81
compuesto 4	67	compuesto 21	30	compuesto 38	89
compuesto 5	71	compuesto 22	48	compuesto 39	81
compuesto 6	67	compuesto 23	62	compuesto 40	86
compuesto 7	73	compuesto 24	75	compuesto 41	93
compuesto 8	64	compuesto 25	49	compuesto 42	96
compuesto 9	41	compuesto 26	83	compuesto 43	87
compuesto 10	50	compuesto 27	39	compuesto 44	79
compuesto 11	81	compuesto 28	37	compuesto 45	76
compuesto 12	84	compuesto 29	57	compuesto 46	80
compuesto 13	35	compuesto 30	79	compuesto 47	63
compuesto 14	75	compuesto 31'	82	compuesto 48	51
compuesto 15	85	compuesto 32	100	compuesto 49	79
compuesto 16	100	compuesto 33	100	-	-
compuesto 17	92	compuesto 34	97	-	-
(' tasa de supresión a 3 $\mu\text{g/mL}$)					

Ejemplo 51: Prueba de supresión de la proliferación de la línea celular MM.1S de mieloma humano

- 5 Las células MM.1S (ATCC, CRL-2974) se suspendieron en medio RPMI1640 que contenía suero de ternera fetal al 10% (Thermo Fisher Scientific) (ATCC, en lo sucesivo abreviado como medio B) y se diluyeron según correspondiera con una solución de azul tripán al 0,4% (Sigma-Aldrich Co. LLC.). El número de células viables se contó con un hemocitómetro (ERMA INC.). Se diluyó con medio B de manera que el valor obtenido fuera de 2×10^5 células/mL. Por otra parte, se añadieron 50 μL de una solución obtenida al diluir 200 veces una solución de DMSO 4 mM del compuesto de prueba con medio B a cada pocillo de una placa de fondo plano de 96 pocillos Falcon (Corning Incorporated), y la suspensión celular anteriormente mencionada se dispuso a 50 μL /pocillo (concentración final del compuesto de prueba 10 μM). Se añadieron al pocillo de control 50 μL de una solución obtenida diluyendo 200 veces DMSO con medio B. Después de cultivar a 37°C en una corriente de CO_2 al 5% durante 3 días, la actividad de proliferación celular se midió utilizando el Kit WST-1 (DOJINDO LABORATORIES) o WST-8 (KISHIDA CHEMICAL Co., Ltd.) y de acuerdo con cada manual de instrucciones adjunto. Como se muestra en la Tabla 2, el compuesto de la presente invención
- 10
- 15 mostró una evidente actividad supresora de la proliferación de células MM.1S.

Ejemplo 52: Prueba de supresión de la proliferación de la línea celular Pfeiffer de linfoma de células B grandes difuso humano

Se suspendieron células de Pfeiffer (ATCC, CRL-2632) en medio B y se diluyeron según correspondiera con solución de azul tripán al 0,4% (Sigma-Aldrich Co. LLC.). El número de células viables se contó con un hemocitómetro (Funakoshi Co., Ltd.). La suspensión celular obtenida diluyendo con medio B de manera que el valor obtenido fuera de $1,3 \times 10^5$ células/mL se dispuso a una placa de fondo plano de 96 pocillos Falcon (Corning Incorporated) a 75 μ L/pocillo, y el cultivo se inició a 37°C bajo una corriente de CO₂ al 5%. Al día siguiente, se añadió una solución obtenida diluyendo 100 veces una solución de DMSO 4 mM del compuesto de prueba con medio B en 25 μ L a cada pocillo (concentración final del compuesto de prueba 10 μ M). Se añadieron al pocillo de control 25 μ L de una solución obtenida diluyendo 100 veces DMSO con medio B. Después de cultivar a 37°C en una corriente de CO₂ al 5% durante 3 días, el medio de cultivo celular se suspendió uniformemente con una pipeta multicanal, se transfirieron 14 μ L por pocillo a otra placa de fondo plano de 96 pocillos Falcon nueva. La solución obtenida diluyendo una solución de DMSO 4 mM del mismo compuesto de prueba que la primera vez 400 veces con medio B se añadió en 86 μ L hasta una cantidad total de 100 μ L (concentración final del compuesto de prueba 10 μ M). Después de cultivar a 37°C en una corriente de CO₂ al 5% durante 3 días, la actividad de proliferación celular se midió de acuerdo con el manual de instrucciones adjunto al Kit WST-8 (KISHIDA CHEMICAL Co., Ltd.). Como se muestra en la Tabla 2, el compuesto de la presente invención mostró una evidente actividad supresora de la proliferación de células de Pfeiffer.

Ejemplo 53: Prueba de supresión de la proliferación de la línea celular REC-1 de linfoma de células del manto humano

Las células REC-1 (ATCC, CRL-3004) se suspendieron en medio B y se diluyeron según correspondiera con solución de azul tripán al 0,4% (Sigma-Aldrich Co. LLC.). El número de células viables se contó con un hemocitómetro (Funakoshi Co., Ltd.). La suspensión celular obtenida diluyendo con medio B de manera que el valor obtenido fuera de $1,3 \times 10^5$ células/mL se dispuso a una placa de fondo plano de 96 pocillos Falcon (Corning Incorporated) a 75 μ L/pocillo, y el cultivo se inició a 37°C bajo una corriente de CO₂ al 5%. Al día siguiente, se añadió una solución obtenida diluyendo 100 veces una solución de DMSO 4 mM del compuesto de prueba con medio B en 25 μ L a cada pocillo (concentración final del compuesto de prueba 10 μ M). Se añadieron al pocillo de control 25 μ L de una solución obtenida diluyendo 100 veces DMSO con medio B. Después de cultivar a 37°C en una corriente de CO₂ al 5% durante 3 días, la actividad de proliferación celular se midió de acuerdo con el manual de instrucciones adjunto al Kit WST-8 (KISHIDA CHEMICAL Co., Ltd.). Como se muestra en la Tabla 2, el compuesto de la presente invención mostró una evidente actividad supresora de la proliferación de células REC-1.

Ejemplo 54: Prueba de supresión de la proliferación de la línea celular Daudi de linfoma de Burkitt humano

Se suspendieron células Daudi (National Institutes of Biomedical Innovation Health and Nutrition (NIBIOHN), JCRB9071) en medio B y se diluyeron según correspondiera con una solución de azul tripán al 0,4 % (Sigma-Aldrich Co. LLC.). El número de células viables se contó con un hemocitómetro (ERMA INC.). La suspensión celular obtenida diluyendo con medio B de manera que el valor obtenido fuera de $1,3 \times 10^5$ células/mL se dispuso a una placa de fondo plano de 96 pocillos Falcon (Corning Incorporated) a 75 μ L/pocillo, y el cultivo se inició a 37°C bajo una corriente de CO₂ al 5%. Al día siguiente, se añadió una solución obtenida diluyendo 100 veces una solución de DMSO 4 mM del compuesto de prueba con medio B en 25 μ L a cada pocillo (concentración final del compuesto de prueba 10 μ M). Se añadieron al pocillo de control 25 μ L de una solución obtenida diluyendo 100 veces DMSO con medio B. Después de cultivar a 37°C en una corriente de CO₂ al 5% durante 3 días, la actividad de proliferación celular se midió de acuerdo con el manual de instrucciones adjunto al Kit WST-8 (KISHIDA CHEMICAL Co., Ltd.). Como se muestra en la Tabla 2, el compuesto de la presente invención mostró una evidente actividad supresora de la proliferación de células Daudi.

Ejemplo 55: Prueba de supresión de la proliferación de la línea celular Kasumi-7 de leucemia linfoblástica aguda humana

Se suspendieron células Kasumi-7 (NIBIOHN, JCRB1401) en medio RPMI1640 (ATCC, en adelante abreviado como medio C) que contenía suero de ternera fetal al 20% (Thermo Fisher Scientific, Inc.) y se diluyeron según correspondiera con una solución de azul tripán al 0,4% (Sigma-Aldrich Co. LLC.). El número de células viables se contó con un hemocitómetro (Funakoshi Co., Ltd.). La suspensión celular obtenida diluyendo con medio C de manera que el valor obtenido fuera de $1,3 \times 10^5$ células/mL se dispuso a una placa de fondo plano de 96 pocillos Falcon (Corning Incorporated) a 75 μ L/pocillo, y el cultivo se inició a 37°C bajo una corriente de CO₂ al 5%. Al día siguiente, se añadió una solución obtenida diluyendo 100 veces una solución de DMSO 4 mM del compuesto de prueba con medio C en 25 μ L a cada pocillo (concentración final del compuesto de prueba 10 μ M). Se añadieron al pocillo de control 25 μ L de una solución obtenida diluyendo 100 veces DMSO con medio C. Después de cultivar a 37°C en una corriente de CO₂ al 5% durante 3 días, la actividad de proliferación celular se midió de acuerdo con el manual de instrucciones adjunto al Kit WST-8 (KISHIDA CHEMICAL Co., Ltd.). Como se muestra en la Tabla 2, el compuesto de la presente invención mostró una actividad supresora de la proliferación de células Kasumi-7 evidente.

Ejemplo 56: Prueba de citotoxicidad utilizando células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humana

Se recolectó sangre periférica de un adulto sano en un tubo de recolección de sangre al vacío Venoject II (Terumo, que contenía EDTA/2Na), y a continuación, se diluyó dos veces con un volumen igual de OTSUKA NORMAL SALINE (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.). La sangre diluida se mezcló con Lymphoprep (AXIS-SHIELD) en la mitad del volumen de la sangre diluida, se dispensó a un tubo cónico de 15 mL y se centrifugó a temperatura ambiente durante 20 min (2100 rpm). Las células mononucleares acumuladas en la interfase entre Lymphoprep y el plasma se transfirieron a un tubo cónico de 50 mL, se diluyeron con OTSUKA NORMAL SALINE, y la suspensión de células mononucleares se centrifugó a temperatura ambiente durante 10 min (1150 rpm) y a continuación, se eliminó el sobrenadante. La fracción de células mononucleares obtenida como precipitado se suspendió en una cantidad apropiada de medio A y se diluyó según corresponda con una solución de azul tripán al 0,4% (Sigma-Aldrich Co. LLC.). El número de células viables se contó con un hemocitómetro (ERMA INC.). Se diluyó con medio A de forma que el valor obtenido fuera de 5×10^5 células/mL. Por otra parte, se añadieron previamente 37,5 μ L de medio A, 2,5 μ L de solución de compuesto de prueba de 0,4 mg/mL (solución de DMSO diluida 10 veces con medio A) y 10 μ L de solución de lipopolisacárido de 10 μ g/mL (Sigma-Aldrich Co. LLC.) (diluida con medio A) al mismo pocillo de una placa de fondo plano de 96 pocillos Falcon (Corning Incorporated), y la suspensión de células antes mencionada se dispensó a 50 μ L/pocillo (concentración final del compuesto prueba 10 μ g/mL). Se añadieron 2,5 μ L de DMSO diluido 10 veces con medio A al pocillo de control en lugar de la solución del compuesto. Después de cultivar a 37°C en una corriente de CO₂ al 5% durante 24 h, la tasa de supervivencia celular se midió utilizando el kit WST-1 (DOJINDO LABORATORIES) o WST-8 (KISHIDA CHEMICAL Co., Ltd.) y de acuerdo con cada manual de instrucciones adjunto. Como se muestra en la Tabla 2, el compuesto de la presente invención no mostró una fuerte citotoxicidad.

[Tabla 2]

Tabla 2 Actividad inhibidora de la proliferación celular

compuesto (10 μ M)	tasa de supervivencia celular (% de control)					tasa de supervivencia celular (% de control)
	MM.1S	Pfeiffer	REC-1	Daudi	Kasumi-7	PBMC*
1	33	89	43	61	65	106
2	50	80	36	71	68	100
3	59	96	65	78	81	89
4	87	98	93	82	91	112
5	66	98	53	82	72	97
6	63	100	52	79	72	96
7	57	101	44	75	69	101
8	94	107	99	93	94	97
9	77	100	70	83	90	129
10	78	113	57	85	72	97
11	63	114	56	94	78	115
12	74	94	77	87	89	101
13	79	100	100	95	93	132
14	43	74	34	49	64	113

ES 2 953 704 T3

compuesto (10 µM)	tasa de supervivencia celular (% de control)					tasa de supervivencia celular (% de control)
	MM.1S	Pfeiffer	REC-1	Daudi	Kasumi-7	PBMC*
15	55	87	36	61	60	105
16	85	98	85	83	90	90
17	32	72	23	50	48	49
18	27	70	18	51	52	53
19	24	11	4	4	24	99
20	35	81	22	55	53	104
21	75	106	63	86	79	116
22	73	97	65	81	82	132
23	75	97	70	76	76	104
24	63	91	46	69	72	91
25	69	84	57	68	73	118
26	40	82	23	51	50	42
27	82	98	80	70	83	107
28	68	91	58	78	75	89
29	89	110	86	79	84	104
30	59	99	49	76	62	70
31	27	82	27	39	43	106**
32	27	60	15	23	36	66
33	49	71	27	27	38	78
34	50	104	33	48	45	95
35	55	104	39	67	53	100
36	16	34	2	6	19	59
37	24	71	17	20	38	99
38	24	29	5	7	23	110
39	26	69	24	30	36	98

compuesto (10 µM)	tasa de supervivencia celular (% de control)					tasa de supervivencia celular (% de control)
	MM.1S	Pfeiffer	REC-1	Daudi	Kasumi-7	PBMC*
40	35	91	33	46	41	96
41	32	72	20	24	26	110
42	27	63	13	17	26	103
43	30	89	23	36	42	98
44	33	94	30	41	40	105
45	31	78	26	40	39	110
46	35	84	23	29	35	110
47	64	99	33	87	56	106
48	85	98	98	80	95	138
49	48	75	24	42	56	102
talidomida	79	104	94	81	96	-
* La tasa de supervivencia de las células PBMC se midió con el compuesto a 10 µg/mL ** Cambiado a 3 µg/mL debido a la precipitación del compuesto en el medio * -: sin datos						

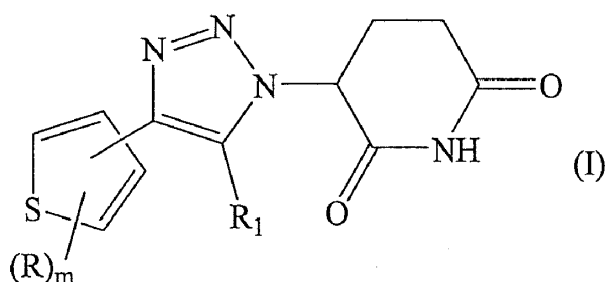
[Aplicabilidad industrial]

La presente invención proporciona nuevos derivados de tiofeno que tienen una actividad supresora de la producción de TNF- α y una actividad inhibidora de la proliferación de células cancerosas hematológicas, y son útiles para el tratamiento de la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y, adicionalmente, el cáncer hematológico, y un medicamento que los contiene. La presente invención es útil en el campo de los productos farmacéuticos.

Esta solicitud se basa en la solicitud de patente Núm. 2018-010984 presentada en Japón (Fecha de presentación: 25 de enero de 2018) y la solicitud de patente Núm. 2018-084202 presentada en Japón (Fecha de presentación: 25 de abril de 2018).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I):



en donde:

5 R_1 es hidrógeno o halógeno;

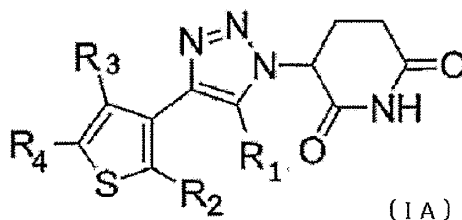
R en el número de m son cada uno independientemente halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 que tiene opcionalmente un sustituyente, alcoxi(C1-C6)carbonilo, o alquil(C1-C6)carbonilo, o

10 dos R en el átomo de carbono del anillo adyacente están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de carbono conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 - 2 átomos de oxígeno; y

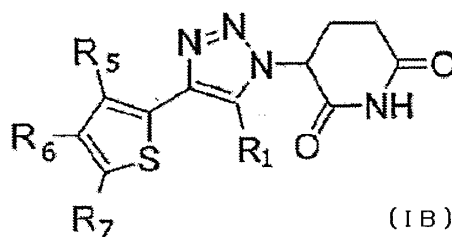
m es 0, 1, 2 o 3,

o una de sus sales.

2. El compuesto según la reivindicación 1 o una de sus sales, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es un compuesto representado por la siguiente fórmula general (IA) o (IB):



15



en donde:

R_1 es hidrógeno o halógeno;

20 R_2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo;

R_3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6 que tiene opcionalmente un sustituyente;

R_4 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo;

25 R_5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo;

R₆ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo, o

R₅ y R₆ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de carbono conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 - 2 átomos de oxígeno; y

5 R₇ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)carbonilo o alquil(C1-C6)carbonilo.

3. El compuesto según la reivindicación 2 o una de sus sales, en donde

R₁ es hidrógeno o halógeno;

R₂ es hidrógeno, halógeno o alcoxi C1-C6;

10 R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6 que tiene opcionalmente un sustituyente;

R₄ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 o alcoxi(C1-C6)carbonilo;

R₅ y R₆ son cada uno hidrógeno, o

R₅ y R₆ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de carbono conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 - 2 átomos de oxígeno; y

15 R₇ es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 o alquil(C1-C6)carbonilo.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una de sus sales, en donde el alcoxi C1-C6 que tiene opcionalmente un sustituyente para R y R₃ es alcoxi de cadena C1-C6, cicloalcoxi C3-C6, o

alcoxi representado por la fórmula: -O-X-Y

en donde:

20 X es un alquileno C1-C6 de cadena lineal o ramificada; e

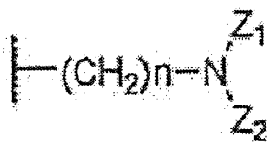
Y es cicloalquilo C3-C6, o piridina, naftaleno o

benzotiofeno, cada uno de los cuales tiene opcionalmente un sustituyente, o un sustituyente representado por la fórmula general (II):



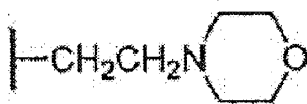
(II)

25 Z es hidrógeno, alcoxi C1-C6, alcoxi(C1-C6)metilo, halógeno o un sustituyente representado por la siguiente fórmula general (III), (IV), (V) o (VI):



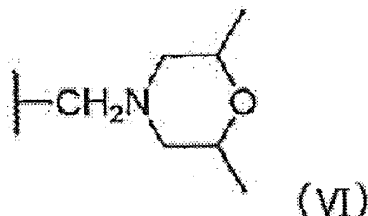
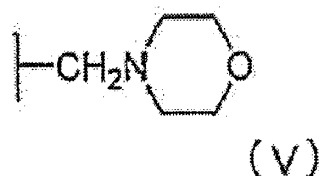
(III)

Z₁ y Z₂ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6, o Z₁ y Z₂ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de nitrógeno conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros; y n es 1 o 2



(IV)

30



5. El compuesto según la reivindicación 4, en donde X es CH₂, CH(CH₃) o CH₂CH₂, o una de sus sales.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, o una de sus sales de adición de ácido, en donde R₁ es hidrógeno, yodo, bromo o cloro;

R₂ es hidrógeno, bromo o metoxi;

R₃ es hidrógeno, bromo, cloro, metilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, benciloxi, 1-feniletoxi, piridin-2-ilmetoxi, piridin-3-ilmetoxi, piridin-4-ilmetoxi, benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi, 4-metoxibenciloxi, 4-(metoximetil)benciloxi, 4-clorobenciloxi, 4-(pirrolidin-1-ilmetil)benciloxi, 4-(piperidin-1-ilmetil)benciloxi, 4-[(dimetilamino)metil]benciloxi, 4-(2-morfolinoetil)benciloxi, 2-(morfolinometil)benciloxi, 3-(morfolinometil)benciloxi, 4-(morfolinometil)benciloxi o 4-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino]metil]benciloxi;

R₄ es hidrógeno, bromo, cloro, metilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi o metoxicarbonilo;

R₅ y R₆ son cada uno hidrógeno, o

R₅ y R₆ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de carbono conectado a ellos, un anillo de 6 miembros que contiene dos átomos de oxígeno;

R₇ es hidrógeno, cloro, bromo, metilo o acetilo.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales, en donde el compuesto o la sal se seleccionan entre

3-[4-(4-bromotiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,

3-[4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,

3-[4-(tiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,

3-[5-cloro-4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,

3-[4-(5-metiltiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,

3-[4-(5-metiltiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,

3-[4-(4-metiltiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,

3-[4-(5-acetiltiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,

3-[4-[5-(hidroximetil)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,

3-[4-(2,3-dihidrotieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,

3-[4-(5-clorotiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,

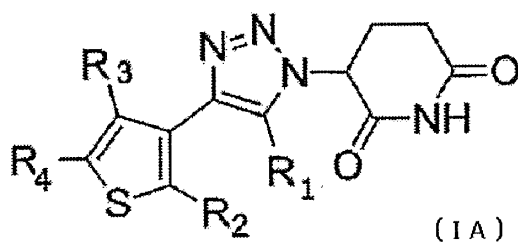
3-[4-(5-bromotiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,

3-[4-(2,5-dibromotiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,

3-[4-(4-clorotiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,

- 3-[4-(4-metoxi-5-metiltiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
 4-[1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3-metoxitiofeno-2-carboxilato de metilo,
 3-[4-(4-etoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
 3-[4-(2-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
 5 3-[4-(4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
 3-[4-(5-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
 3-[4-(4-propoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
 3-[4-(5-cloro-4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
 3-[4-(5-bromo-4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
 10 3-[4-(5-etoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
 3-[4-(4-butoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
 3-[4-(4-isopropoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(ciclopentiloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(ciclopropilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 15 3-{4-[4-(ciclopentilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(ciclohexilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(4-metoxibenciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(benciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(piridin-4-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 20 3-{4-[4-(piridin-2-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(piridin-3-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-(4-{4-[4-(morfolinometil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
 3-(4-{4-[4-(metoximetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(4-[[[2S,6R]-2,6-dimetilmorfolino]metil]benciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 25 3-(4-{4-[3-(morfolinometil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
 3-(4-{4-[2-(morfolinometil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
 3-(4-{4-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
 3-(4-{4-[4-(piperidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(4-clorobenciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 30 3-{4-[4-(1-feniletoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-(4-{4-[4-(2-morfolinoetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
 3-[4-(4-{4-[(dimetilamino)metil]benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
 3-{4-[4-(benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
 3-[5-bromo-4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona, y
 35 3-[5-yodo-4-(4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona y sus sales de adición de ácido.

8. El compuesto según la reivindicación 2 o una de sus sales, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es un compuesto representado por la siguiente fórmula general (IA):



en donde:

R₁ es hidrógeno;

R₂ es hidrógeno;

5 R₃ es hidrógeno o alcoxi C1-C6 que tiene opcionalmente un sustituyente; y

R₄ es hidrógeno, alcoxi C1-C6 o halógeno).

9. El compuesto según la reivindicación 8 o una de sus sales, en donde R₃ es hidrógeno, alcoxi de cadena C1-C6, o alcoxi representado por la fórmula: -O-X-Y

en donde:

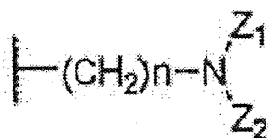
10 X es alquileo C1-C6 lineal; e

Y es benzotiofeno, piridina o un sustituyente representado por la fórmula general (II):



(II)

Z es hidrógeno, alcóximetilo de cadena C1-C6 o un sustituyente representado por la siguiente fórmula general (III), (IV), (V) o (VI):

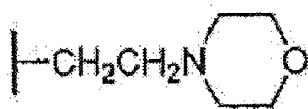


(III)

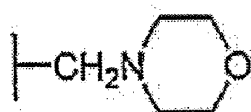
15

Z₁ y Z₂ son cada uno alquilo de cadena C1-C6, o

Z₁ y Z₂ están unidos entre sí para formar, junto con un átomo de nitrógeno conectado a ellos, un anillo de 5 o 6 miembros; y n es 1 o 2;

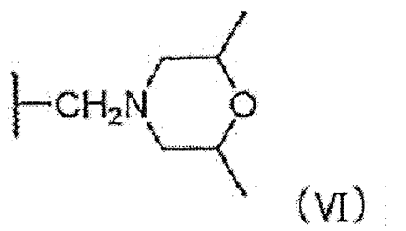


(IV)



(V)

20



y

R₄ es hidrógeno.

- 5 10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales, en donde el compuesto o la sal se seleccionan entre
- 3-[4-(5-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(5-bromo-4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-[4-(4-metoxitiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piperidino-2,6-diona,
- 3-{4-[4-(benciloxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
- 10 3-(4-{4-[4-(metoximetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
- 3-{4-[4-(4-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino]metil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona,
- 3-(4-{4-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
- 3-(4-{4-[4-(piperidin-1-ilmetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
- 3-(4-{4-[4-(2-morfolinoetil)benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona,
- 15 3-[4-(4-{4-[(dimetilamino)metil]benciloxi]tiofen-3-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidino-2,6-diona, y
- 3-{4-[4-(benzo[b]tiofen-2-ilmetoxi)tiofen-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}piperidino-2,6-diona y sus sales de adición de ácido.
11. Un medicamento que comprende el compuesto según la reivindicación 1 o una de sus sales como ingrediente activo.
- 20 12. El compuesto según la reivindicación 1 o una de sus sales para su uso en la profilaxis o tratamiento de una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria o un cáncer hematológico.
13. El compuesto para su uso según la reivindicación 12, en donde la enfermedad autoinmunitaria es artritis reumatoide, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- 25 14. El compuesto para su uso según la reivindicación 12, en donde el cáncer hematológico es leucemia, linfoma maligno o mieloma múltiple.
15. El compuesto para su uso según la reivindicación 14, en donde el linfoma maligno es un linfoma no Hodgkin.
16. El compuesto para su uso según la reivindicación 15, en donde el linfoma no Hodgkin es una neoplasia linfoide precursora o una neoplasia de células B maduras.
- 30 17. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1 o una de sus sales como ingrediente activo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.