

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 732**

21 Número de solicitud: 201130712

51 Int. Cl.:  
**C07D 307/42** (2006.01)  
**C07D 307/52** (2006.01)  
**C07D 307/68** (2006.01)  
**A61K 31/341** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **04.05.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **29.11.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**29.11.2012**

71 Solicitante/s:  
**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES  
 CIENTIFICAS (CSIC) (90.0%)  
 SERRANO, 117  
 28006 MADRID, ES y  
 UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE  
 COMPOSTELA (10.0%)**

72 Inventor/es:  
**GIL AYUSO-GONTÁN, Carmen;  
 MARTÍNEZ GIL, Ana;  
 REDONDO SANCHO, Miriam;  
 CAMPILLO MARTÍN, Nuria;  
 PÉREZ FERNÁNDEZ, Daniel;  
 LOZA GARCÍA, María Isabel;  
 CADAVID TORRES, María Isabel;  
 BREA FLORIANI, Jose y  
 PÉREZ CASTILLO, Ana**

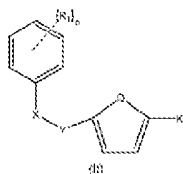
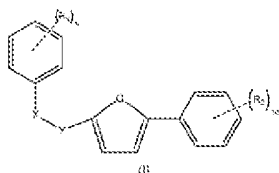
74 Agente/Representante:  
**PONS ARIÑO, Ángel**

54 Título: **DERIVADOS HETEROCÍCLICOS INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA 7.**

57 Resumen:

Derivados heterocíclicos inhibidores de fosfodiesterasa 7.

La presente invención proporciona, por una parte, una nueva serie de compuestos de fórmula general (I) y (II)



pertencientes a una familia amplia de derivados heterocíclicos con actividad para el tratamiento de enfermedades donde la inhibición de PDE7 es terapéutica. Preferiblemente para enfermedades inflamatorias, autoinmunes y neurodegenerativas. Por otra parte, se describen compuestos heterocíclicos, así como su procedimiento de obtención, pudiendo tener una gran aplicación como fármacos o candidatos a fármacos.

ES 2 391 732 A1

DESCRIPCIÓN

**DERIVADOS HETEROCICLICOS INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA 7**

La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos y a su potencial para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas, así como enfermedades con un componente inflamatorio sistémico y/o central. Por tanto, la invención se enmarca en el sector farmacéutico.

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

10 La actividad enzimática de las Fosfodiesterasas (PDEs) consiste en la degradación de nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc) por rotura hidrolítica del enlace 3'-fosfodiéster, dando lugar a la correspondiente forma inactiva 5'-monofosfato. AMPc y GMPc son generados por la acción de la adenilato ciclasa y guanilato ciclasa respectivamente, actuando como segundos mensajeros en transducción de señales intracelulares. Una forma de aumentar los niveles intracelulares de AMPc o GMPc, es mediante la inhibición de PDEs, puesto que son su única vía de degradación. El interés por desarrollar inhibidores específicos de PDEs se basa en las propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras mostradas por agentes capaces de aumentar los niveles de AMPc intracelular. Por tanto, inhibidores selectivos de PDEs específicas de AMPc podrían tener interés como terapia para el tratamiento de diferentes enfermedades [Lugnier, C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: A new target for the development of specific therapeutic agents. *Pharmacol. Ther.* **2006**, *109*, 366-398], fundamentalmente alteraciones del sistema inmune, como la esclerosis múltiple, alteraciones inflamatorias y también desórdenes del sistema nervioso central (SNC) [Menniti F. S., Faraci W. S., Schmidt C. J. Phosphodiesterases in the CNS: targets for drug development. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 660-670]. Dado que prácticamente todas las PDEs se expresan en el SNC, existiendo en muchas patologías un aumento de función, los inhibidores de PDEs podrían considerarse también como fármacos prometedores para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas [Brandon, N. J.; Rotella, D.

P. Potencial CNS applications for PDEs inhibitors. *Ann. Rep. Med. Chem.* **2007**, *42*, 3-12].

5 Así por ejemplo, el cilostazol, un inhibidor selectivo de PDE3, se ha visto que reduce la muerte celular tras un infarto cerebral y que además promueve la supervivencia de las células ganglionares de la retina axotomizadas. El sildenafil, inhibidor de PDE5, podría mejorar el aprendizaje mediante la modulación de la transducción de señales NO-GMPc, una vía implicada en el declive cognitivo debido a la edad y en enfermedades neurodegenerativas. Por  
10 otra parte, los inhibidores selectivos de PDE10A son potentes agentes antipsicóticos capaces de mejorar los síntomas cognitivos de la esquizofrenia y los inhibidores de PDE4 representan una buena aproximación para el tratamiento de trastornos en la memoria.

15 Entre las 11 isoenzimas identificadas de PDEs, PDE7 es una enzima específica para AMPc, insensible a Rolipram (inhibidor de PDE4), que se expresa en distintas zonas del cerebro, además de en linfocitos [Li, L.; Yee, C.; Beavo, J. A. CD3-and CD28-dependent induction of PDE7 required for T cell activation. *Science* **1999**, *283*, 848-851; Nakata, A.; Ogawa, K.; Sasaki, T.; Koyama, N.;  
20 Wada, K.; Kotera, J.; Kikkawa, H.; Omori, K.; Kaminuma, O. Potential role of phosphodiesterase 7 in human T cell function: comparative effects of two phosphodiesterase inhibitors. *Clin. Exp. Immunol.* **2002**, *128*, 460-466] y sus inhibidores han permitido el inicio del estudio de su fisiología y patología [Gil, C.; Campillo, N. E.; Pérez, D. I.; Martínez, A. Phosphodiesterase 7 (PDE7)  
25 inhibitors as new drugs for neurological and anti-inflammatory disorders. *Exp. Opin. Ther. Patents* **2008**, *18*, 1127-1139]. Así, se ha podido observar que el inhibidor selectivo de PDE7, BRL-50481, no disminuye la proliferación de células T per se, sin embargo, sí que aumenta de manera sinérgica el efecto del inhibidor de PDE4 Rolipram sobre la elevación de los niveles de AMPc.  
30 Aunque recientemente se ha demostrado la eficacia de inhibidores de PDE7 en modelos animales de Parkinson [Morales-Garcia, J.; Redondo, M.; Gil, C.; Alonso-Gil, S.; Martinez, A.; Santos, A.; Perez-Castillo, A. "Phosphodiesterase

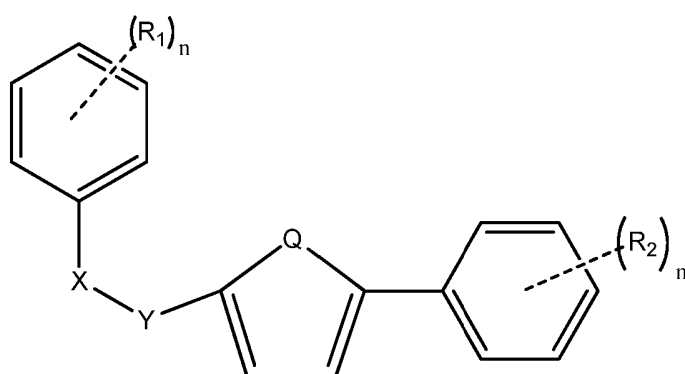
7 inhibition preserves dopaminergic neurons in cellular and rodent models of Parkinson disease". *PLoS ONE*. **2011**, 6, e17240] y daño medular [Paterniti;I.; Mazon, E.; Gil, C.; Impizzari, D.; Palomo, V.; Redondo, M.; Perez, D. I.; Esposito, E.; Martinez, A.; Cuzzocrea, S. "PDE 7 inhibitors: new potential drugs for the therapy of spinal cord injury". *PLoS ONE*. **2011**, 6, e15937], sin embargo, hace falta el desarrollo de nuevas moléculas que validen tanto in vitro como in vivo sus efectos farmacológicos.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

10

La presente invención proporciona, por una parte, una nueva serie de compuestos pertenecientes a una familia amplia de derivados heterocíclicos con actividad en PDE7 y por otra el uso de esta familia amplia de derivados heterocíclicos para el tratamiento de enfermedades donde la inhibición de PDE7 es terapéutica. Preferiblemente para enfermedades inflamatorias, autoinmunes y neurodegenerativas. Por otra parte, se describen compuestos heterocíclicos, así como su procedimiento de obtención, pudiendo tener una gran aplicación como fármacos o candidatos a fármacos.

20 Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo



(I)

donde

5 cada  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir, un grupo halógeno, un grupo haloalquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir, un grupo nitro, un grupo  $-OR_3$  en donde  $R_3$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir o un grupo  $-NR_4R_5-$  donde  $R_4$  y  $R_5$  son iguales o diferentes y se selecciona independientemente entre H o un grupo alquilo  $C_1-C_5$ ;

10 X se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$ , un grupo  $-NR_6-$  o un grupo  $-R_7-X'$  donde  $R_6$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_3$  sustituido o sin sustituir, donde  $R_7$  se selecciona entre un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir o un grupo alquenilo  $C_2-C_4$  sustituido o sin sustituir y  $X'$  se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$  o un grupo  
15  $-NR_6-$ ;

Y se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$  un grupo  $-NR_6-$  o un grupo  $Y'-R_8-$ , donde  $Y'$  se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$ , un grupo  $-NR_6-$  y  $R_8$  se selecciona entre un grupo alquilo  $C_1-C_4$   
20 sustituido o sin sustituir o un grupo alquenilo  $C_2-C_4$  sustituido o sin sustituir;

Q se selecciona entre  $-O-$ ,  $-S-$ , o  $-NR_9$ , donde  $R_9$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_3$  sustituido o sin sustituir.  
n y m son iguales o diferentes y seleccionan independientemente entre un  
25 número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4 y 5

con la condición de que los siguientes compuestos:

- (5-(2,4-dichlorofenil)furan-2-il)metil-3,4,5-trietoxibenzoato.
- (5-(2,3-diclorofenil)furan-2-il)metil-3,4,5-trietoxibenzoato
- 30 - (5-(2-metil-4-nitrofenil)furan-2-il)metil-3,4,5-trietoxibenzoato
- (5-(3-cloro-4-metoxifenil)furan-2-il)metil-3,4,5-trietoxibenzoato
- N-((5-(4-bromofenil)furan-2-il)metil)-3,4,5-trietoxibenzamida

- (5-(2,3-diclorofenil)furan-2-il)metil-3,4,5-trimetoxibenzoato
  - (5-(3-cloro-4-metoxifenil)furan-2-il)metil-3,4,5-trimetoxibenzoato
  - N-((5-(4-fluorofenil)furan-2-il)metil)-3,4,5-trimetoxibenzamida
  - N-((5-(2,4-diclorofenil)furan-2-il)metil)-3,4,5-trimetoxibenzamida
  - 5 - N-((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)-3,4,5-trimetoxibenzamida
  - N-((5-(4-bromofenil)furan-2-il)metil)-3,4,5-trimetoxibenzamida
  - N-((5-(4-bromofenil)furan-2-il)metil)-3,4,5-trimetoxi-2-nitrobenzamida
  - 3,4,5-trimetoxi-N-((5-feniltiofen-2-il)metil)benzamida
  - 5-(2-fluorofenil)-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-2-furanocarboxamida
  - 10 - 5-(2-fluorofenil)-N-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-2-furanocarboxamida
  - 5-(2-fluorofenil)-N-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-2-tiofenocarboxamida
  - 5-(4-clorofenil)-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-2-tiofenocarboxamida
  - 5-(2-clorofenil)-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-2-furanocarboxamida
- no estén incluidos en la fórmula (I).

15

Según una realización preferida cada  $R_1$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo  $-OR_3$  en donde  $R_3$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir.

20 Según otra realización preferida n es 3.

Según otra realización preferida, cada  $R_2$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre hidrógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo  $C_1-C_2$  sustituido o sin sustituir, un haloalquilo  $C_1-C_4$ , cloro, fluor, bromo o un grupo  $-OR_3$  en donde  $R_3$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir.

25

Según otra realización preferida, m es un número entero seleccionado entre 1 y 2.

30

Otra realización preferida comprende el compuesto de fórmula general (I), el cual es seleccionado de la siguiente lista:

- 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo (MR 1.44)
- 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-(4-metilfenil)-2-furilmetilo (MR 1.61):
- 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-fenil-2-furilmetilo (MR 1.62):
- 3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo (MR 2.50):
- 5 -3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetilo (MR 2.51):
- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.48):
- 5-(4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.50):
- 5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.51):
- 5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.52):
- 10 -5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.20):
- 5-(2-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.21):
- 5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.24):
- 5-(3-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.30):
- 5-(4-metoxifenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.31):
- 15 -5-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.32):
- 5-(4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.57):
- 5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.58):
- 5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.59):
- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.60):
- 20 -N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-trifluorometilfenil)-2-furamida (MR 2.35):
- N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furamida (MR 2.36):
- N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furamida (MR 3.13):
- 5-fenil-2-tiofenocarboxilato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.39):
  
- 25 o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo.

De manera preferida el compuesto de fórmula general (I) es seleccionado de la siguiente lista

- 30 -3,4,5-trietoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo (MR 1.44)
- 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-(4-metilfenil)-2-furilmetilo (MR 1.61):
- 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-fenil-2-furilmetilo (MR 1.62):

- 3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo (MR 2.50):
- 3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetilo (MR 2.51):
- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.48):
- 5-(4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.50):
- 5 -5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.51):
- 5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.52):
- 5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.20):
- 5-(2-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.21):
- 5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.24):
- 10 -5-(3-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.30):
- 5-(4-metoxifenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.31):
- 5-(4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.57):
- 5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.58):
- 5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.59):
- 15 -5-(2,4-diclorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.60):
- N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-trifluorometilfenil)-2-furamida (MR 2.35):
- N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furamida (MR 2.36):
- 5-fenil-2-tiofenocarboxilato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.39):
  
- 20 o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo.

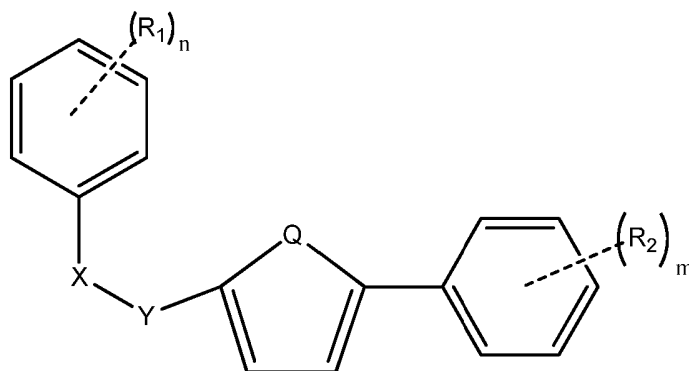
De manera aún más preferida el compuesto de fórmula general (I) es seleccionado de la siguiente lista

- 25 -3,4,5-trietoxibenzoato de 5-fenil-2-furilmetilo (MR 1.62):
- 3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo (MR 2.50):
- 5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.51):
- 5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.52):
- 5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.20):
- 30 -5-(2-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.21):
- N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furamida (MR 2.36):



o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo



(I)

10

donde

15 cada  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir, un grupo halógeno, un grupo haloalquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir, un grupo nitro, un grupo  $-OR_3$  en donde  $R_3$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir o un grupo  $-NR_4R_5$  donde  $R_4$  y  $R_5$  son iguales o diferentes y se selecciona independientemente entre H o un grupo alquilo  $C_1-C_5$ ;

20

X se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$ , un grupo  $-NR_6-$  o un grupo  $-R_7-X'$ , donde  $R_6$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_3$  sustituido o sin sustituir, donde  $R_7$  se selecciona entre un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir o un grupo alquenilo  $C_2-C_4$  sustituido o sin sustituir y  $X'$  se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$  o un grupo

25  $-NR_6-$ ;

Y se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$  un grupo  $-NR_6-$  o un grupo  $Y'-R_8-$ , donde  $Y'$  se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$ , un grupo  $-NR_6-$  y  $R_8$  se selecciona entre un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir o un grupo alquenoilo  $C_2-C_4$  sustituido o sin sustituir;

5

Q se selecciona entre  $-O-$ ,  $-S-$ , o  $-NR_9$ , donde  $R_9$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_3$  sustituido o sin sustituir.

n y m son iguales o diferentes y seleccionan independientemente entre un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4 y 5

10

y al menos un transportador, adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Según una realización preferida cada  $R_1$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo  $-OR_3$  en donde  $R_3$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir.

15

Según otra realización preferida n es 3.

Según otra realización preferida, cada  $R_2$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre hidrógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo  $C_1-C_2$  sustituido o sin sustituir, un grupo haloalquilo  $C_1-C_4$ , cloro, fluor, bromo o un grupo  $-OR_3$  en donde  $R_3$  se selecciona entre hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir.

20

Según otra realización preferida, m es un número entero seleccionado entre 1 y 2.

Otra realización preferida comprende que la composición farmacéutica que a su vez comprende el compuesto de fórmula general (I), el cual es seleccionado de la siguiente lista:

30

- 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo (MR 1.44)
- 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-(4-metilfenil)-2-furilmetilo (MR 1.61):
- 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-fenil-2-furilmetilo (MR 1.62):
- 3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo (MR 2.50):
- 5 -3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetilo (MR 2.51):
- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.48):
- 5-(4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.50):
- 5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.51):
- 5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.52):
- 10 -5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.20):
- 5-(2-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.21):
- 5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.24):
- 5-(3-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.30):
- 5-(4-metoxifenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.31):
- 15 -5-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.32):
- 5-(4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.57):
- 5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.58):
- 5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.59):
- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.60):
- 20 -N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-trifluorometilfenil)-2-furamida (MR 2.35):
- N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furamida (MR 2.36):
- N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furamida (MR 3.13):
- 5-fenil-2-tiofenocarboxilato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.39):
  
- 25 De manera más preferida el compuesto de fórmula general (I) se selecciona de la siguiente lista:
  
- 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo (MR 1.44)
- 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-(4-metilfenil)-2-furilmetilo (MR 1.61):
- 30 -3,4,5-trietoxibenzoato de 5-fenil-2-furilmetilo (MR 1.62):
- 3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo (MR 2.50):
- 3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetilo (MR 2.51):

- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.48):
- 5-(4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.50):
- 5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.51):
- 5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.52):
- 5 -5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.20):
- 5-(2-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.21):
- 5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.24):
- 5-(3-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.30):
- 5-(4-metoxifenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.31):
- 10 -5-(4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.57):
- 5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.58):
- 5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.59):
- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.60):
- N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-trifluorometilfenil)-2-furamida (MR 2.35):
- 15 -N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furamida (MR 2.36):
- 5-fenil-2-tiofenocarboxilato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.39):

De manera aún más preferida el compuesto de fórmula general (I) se selecciona de la siguiente lista:

- 20 -3,4,5-trietoxibenzoato de 5-fenil-2-furilmetilo (MR 1.62):
- 3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo (MR 2.50):
- 5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.51):
- 5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.52):
- 25 -5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.20):
- 5-(2-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.21):
- N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furamida (MR 2.36):

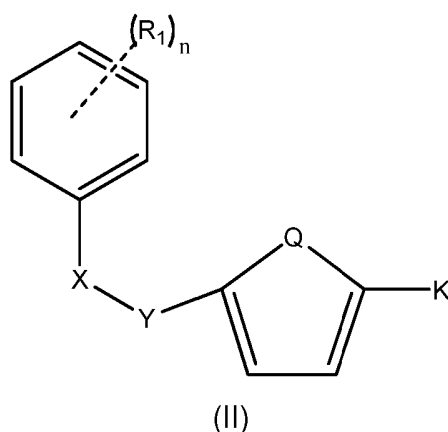
Un tercer aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I), o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo, como se definió anteriormente en el segundo aspecto de la presente invención, para la elaboración de un medicamento.

Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula general (I), o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo, como se definió anteriormente en el segundo aspecto de la presente invención, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de:

- 5 - patologías inflamatorias y/o autoinmunes seleccionadas de la siguiente lista: enfermedad inflamatoria intestinal, patologías articulares inflamatorias, dermatitis atópicas y otras patologías dermatológicas inflamatorias, neuritis, encefalitis, encefalomiелitis y patologías inflamatorias que afectan al sistema nervioso central como la esclerosis múltiple, o periférico, miositis, vasculitis,
- 10 lupus eritematoso sistémico, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades infecciosas que cursan con inflamación, reacciones de rechazo de huésped contra injerto, inflamación asociada a la lesión medular, conjuntivitis y oculopatías inflamatorias, otitis y mucositis.
- 15 - patologías neurodegenerativas y/o neurológicas seleccionadas de la siguiente lista: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefálicos, distonias, síndrome de Tourette's, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas y trastornos de déficit de atención con
- 20 hiperactividad.
- patologías que cursan con alteraciones del movimiento.

Un quinto aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (II) ) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo:

25



donde

- 5 cada  $R_1$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir, un grupo halógeno, un grupo haloalquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir, un grupo nitro, un grupo  $-OR_3$  en donde  $R_3$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir o un grupo  $-NR_4R_5$  donde  $R_4$  y  $R_5$  son iguales o  
 10 diferentes y se selecciona independientemente entre H o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_5$ ;

X se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$ , un grupo  $-NR_6-$  o un grupo  $-R_7-X'$ , donde  $R_6$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$  sustituido o sin sustituir, donde  $R_7$  se selecciona entre un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir o un grupo alquenilo  $C_2$ - $C_4$  sustituido o sin  
 15 sustituir y  $X'$  se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$  o un grupo  $-NR_6-$ ;

Y se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$  un grupo  $-NR_6-$  o un grupo  $Y'-R_8-$ , donde  $Y'$  se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  
 20  $-C=S$ ,  $-O-$ , un grupo  $-NR_6-$  y  $R_8$  se selecciona entre un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir o un grupo alquenilo  $C_2$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir;

Q se selecciona entre  $-O-$ ,  $-S-$ , o  $-NR_9$ , donde  $R_9$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$  sustituido o sin sustituir.

K se selecciona entre un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir,  
 25 hidrógeno o un halógeno. Si el grupo alquilo está sustituido, será por al menos un grupo hidroxilo.

n es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4 y 5

Según una realización preferida cada R<sub>1</sub> es igual o diferente y se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo -OR<sub>3</sub> en donde R<sub>3</sub> se  
5 selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir.

Según otra realización preferida n es 3.

Según otra realización preferida K es hidrógeno

10 Según otra realización preferida K es un halógeno.

Según otra realización preferida K es un grupo alquilo sustituido.

Según otra realización preferida el compuesto de fórmula general (II) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo se selecciona de la siguiente lista:

15

- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetanol (MR 1.32)

- 2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.38)

- 5-bromo-2-tiofenocarboxilato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.37)

- N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-bromo-2-tiofenocarboxamida (MR 2.43)

20 De manera más preferida el compuesto de fórmula general (II) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo se selecciona de la siguiente lista:

- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetanol (MR 1.32)

- 2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.38)

25

De manera aún más preferida el compuesto de fórmula general (II) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo es el 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetanol (MR 1.32).

30 En la presente invención los compuestos de fórmula general (II) se utilizan como intermedios de reacción para poder sintetizar los compuestos de fórmula general (I) descritos en la presente invención.

Además en la presente invención, algunos de los compuestos de fórmula general (II) tienen la misma actividad que los compuestos de fórmula general (I).

- 5 Un sexto aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al compuesto de fórmula general (II) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 32 y al menos un transportador, adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 Un séptimo aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (II) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo, como se definió anteriormente, el cual es seleccionado de la siguiente lista:

- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetanol (MR 1.32)
- 15 - 2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.38)

para la elaboración de un medicamento.

- 20 Un octavo aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula general (II), o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo, como se definió anteriormente, el cual es seleccionado de la siguiente lista:

- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetanol (MR 1.32)
- 25 - 2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.38)

para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de patologías: inflamatorias, autoinmunes, neurodegenerativas, neurológicas y/o alteraciones del movimiento.

- 30 - inflamatorias y/o autoinmunes seleccionadas de la siguiente lista: enfermedad inflamatoria intestinal, patologías articulares inflamatorias, dermatitis atópicas y otras patologías dermatológicas inflamatorias, neuritis, encefalitis,



encefalomielitis y patologías inflamatorias que afectan al sistema nervioso central como la esclerosis múltiple, o periférico, miositis, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades infecciosas que cursan con inflamación, reacciones de rechazo  
5 de huésped contra injerto, inflamación asociada a la lesión medular, conjuntivitis y oculopatías inflamatorias, otitis y mucositis.

- neurodegenerativas y/o neurológicas seleccionadas de la siguiente lista: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral  
10 amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefalíticos, distonias, síndrome de Tourette's, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas y trastornos de déficit de atención con hiperactividad.

15 - que cursan con alteraciones del movimiento.

En la presente invención el término "alquilo" comprende preferiblemente alquilos ramificados y no ramificados como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso- butilo, tert-butilo, sec-butilo, y sus correspondientes  
20 isómeros.

El término "alquenilo" comprende preferiblemente alquenilos ramificados y no ramificados por ejemplo vinilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1 -  
en-2-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, but-1-en-3-ilo, 2-metilo-prop-2-en-1-ilo, o  
25 2- metilo-prop-1-en-1-ilo y sus correspondientes isómeros.

El término " $C_1-C_4$ " se usa en lo referente al texto por ejemplo en el contexto de la definición " $C_1-C_4$  alquilo", como el grupo de alquilos que tienen un número finito de átomos de carbono desde 1 a 4, es decir 1, 2, 3 ó 4 átomos de  
30 carbono. El término " $C_1-C_4$ " se interpreta como cualquier subintervalo comprendido entre  $C_1-C_4$ ,  $C_2-C_3$ ,  $C_1-C_2$ ,  $C_1-C_3$ ,  $C_2-C_4$ ,  $C_3-C_4$ .

De la misma manera el término "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" se usa en lo referente al texto por ejemplo en el contexto de la definición "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo", como el grupo de alquilos que tienen un número finito de átomos de carbono desde 1 a 3, es decir 1, 2 ó 3 átomos de carbono. El término "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" se interpreta como cualquier subintervalo comprendido entre C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

De la misma manera el término "C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>" se usa en lo referente al texto por ejemplo en el contexto de la definición "C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquilo", como el grupo de alquilos que tienen un número finito de átomos de carbono desde 1 a 2, es decir 1 ó 2 átomos de carbono.

De la misma manera el termino usado como "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>" se usa en lo referente al texto por ejemplo en el contexto de las definiciones "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alqueno", se entienden como grupos alqueno con un numero finito de átomos de carbono de 2 a 4, es decir 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Se entiende que el término "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>" implica cualquier subintervalo comprendido entre. C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>

En la presente invención, el término haloalquilo comprende preferiblemente alquilos ramificados y no ramificados como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, sec-butilo, y sus correspondientes isómeros, los cuales al menos tienen una sustitución mediante un halógeno.

Por "halógeno" se entiende en la presente invención a un átomo de bromo, cloro, yodo o flúor.

La presente invención también comprende los isómeros, isómeros constitucionales y estereoisómeros de los compuestos de formula (I).

El término isómeros se entiende como compuestos químicos con el mismo número y tipo de átomos como otra especie química. Existen dos grandes clases de isómeros, isómeros constitucionales y estereoisómeros.

El término isómeros constitucionales se entiende con un significado químico donde los compuestos químicos tienen el mismo número y tipo de átomos pero están conectados por diferentes secuencias. Éstos son isómeros funcionales, isómeros estructurales, tautómeros o isómeros de valencia.

5

Los estereoisómeros, son aquellos que tienen sus átomos conectados secuencialmente de la misma manera, por tanto las dos fórmulas condensadas de los isómeros son idénticas. Los isómeros difieren en la manera en que los átomos están orientados en el espacio. Existen dos grandes subclases de estereoisómeros; conformacionales, los cuales se pueden interconvertir por rotación de enlaces sencillos y configuracionales, los cuales no pueden interconvertirse.

En los isómeros configuracionales están comprendidos los enantiómeros y diastereómeros. Los enantiómeros que están relacionados con los demás ya que son como las imágenes de un espejo a partir de ahora imagen especular. Los Enantiómeros deben contener algún número de centros esterogénicos, y cada estereocentro es la imagen especular que corresponde al centro de la otra molécula. Si uno o más de estos centros difiere en la configuración, las dos moléculas no son imágenes especulares. Los estereoisómeros que no son enantiómeros, son llamados diastereómeros o diasteroisómeros.

En la presente invención el término "composición farmacéutica" se refiere a un conjunto de componentes que está formada al menos por el compuesto de fórmula (I) de la invención, que tiene al menos una aplicación en la mejora del bienestar físico o fisiológico o psicológico de un sujeto, que implique una mejora del estado general de su salud, por ejemplo una aplicación cosmética, aunque puede no implicar un efecto fisiológico en el organismo sino una mejora en el bienestar del sujeto relacionada con su psicología. Por tanto, dicha composición farmacéutica puede ser la base para la elaboración de un medicamento.

El término “medicamento” tiene un significado más limitado que el significado de “composición farmacéutica”, tal como se define en la presente invención, ya que el medicamento implica necesariamente un efecto terapéutico es decir, un efecto fisiológico en el metabolismo del sujeto.

5

El medicamento al que se refiere la presente invención puede ser de uso humano o veterinario. El “medicamento de uso humano” es toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en seres humanos o que  
10 puedan usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico. El “medicamento de uso veterinario” es toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades  
15 curativas y/o preventivas con respecto a las enfermedades animales o que pueda administrarse al animal con el fin de restablecer, corregir o modificar sus funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico veterinario. También se considerarán “medicamentos veterinarios” las “premezclas para piensos  
20 medicamentosos” -elaboradas para ser incorporadas a un pienso.

El término “excipiente” hace referencia a una sustancia que ayuda a la absorción del extracto de la invención, estabiliza dicho extracto o ayuda a la preparación del medicamento en el sentido de darle consistencia o aportar  
25 sabores que lo hagan más agradable. Así pues, los excipientes podrían tener la función de mantener los ingredientes unidos como por ejemplo almidones, azúcares o celulosas, función de endulzar, función de colorante, función de protección del medicamento como por ejemplo para aislarlo del aire y/o la humedad, función de relleno de una pastilla, cápsula o cualquier otra forma de  
30 presentación como por ejemplo el fosfato de calcio dibásico, función desintegradora para facilitar la disolución de los componentes y su absorción en el intestino, sin excluir otro tipo de excipientes no mencionados en este

párrafo.

La composición de la invención puede comprender además un vehículo farmacológicamente aceptable. Además, el vehículo debe ser farmacéuticamente aceptable. Un “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sustancias, o combinación de sustancias, conocidas en el sector farmacéutico, utilizadas en la elaboración de formas farmacéuticas de administración e incluye, pero sin limitarse, sólidos, líquidos, disolventes o tensioactivos. El vehículo puede ser una sustancia inerte o de acción análoga a cualquiera de las secuencias de la presente invención. La función del vehículo es facilitar la incorporación del extracto de la invención así como también de otros compuestos, permitir una mejor dosificación y administración o dar consistencia y forma a la composición farmacéutica. Cuando la forma de presentación es líquida, el vehículo es el diluyente. El vehículo farmacológicamente aceptable podría ser, pero sin limitarse, una nanopartícula, un liposoma, una micela o una microemulsión.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se puede preparar mediante uno o más de estos procedimientos:

- (i) hacer reaccionar el compuesto de la invención con el ácido deseado
- (ii) convertir una sal del compuesto de la invención en otro, mediante reacción con un ácido apropiado o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

Las dos reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal puede precipitar en solución y se puede recoger mediante filtración o se puede recuperar soluciones del compuesto de la invención y el ácido o base deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitar de una solución y recogerse mediante filtración o se puede recuperar mediante evaporación del disolvente.

El grado de ionización en la sal puede variar entre completamente ionizado a casi no ionizado.

Sal farmacéuticamente aceptable por adición de ácidos, se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de otra manera, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero sin limitación, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfónico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido 2-oxoglutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido oleico, ácido cerótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, y similares.

Sal farmacéuticamente aceptable por adición de bases se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de otra manera. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio, de magnesio, de hierro, de zinc, de cobre, de manganeso, de aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias; aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, guanidinas sustituidas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como amoníaco, isopropilamina,

trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-metilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procalna, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosalina, metilglucamina, teobromina, 5 trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, *N*-etilpiperidina, guanidina, resinas de poliamina y similares.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, 10 componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

15

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

La figura 1A) representa la producción de nitritos en microglia estimulada con LPS y utilizando diferentes compuestos de la invención a 5 y 10  $\mu$  M 20 (Producción de nitritos en microglía estimulada con LPS). La Figura 1B) representa la viabilidad de la microglia en presencia de los diferentes compuestos a 5 y 10  $\mu$ M (Estudio de citotoxicidad de los compuestos en microglía).

25 La figura 2A) representa la producción de nitritos en astrocitos estimulada con LPS y utilizando diferentes compuestos de la invención a 5 y 10  $\mu$  M (Producción de nitritos en astrocitos estimulados con LPS). La Figura 1B) representa la viabilidad de los astrocitos en presencia de los diferentes compuestos a 5 y 10  $\mu$ M (Estudio de citotoxicidad de los compuestos en 30 astrocitos).

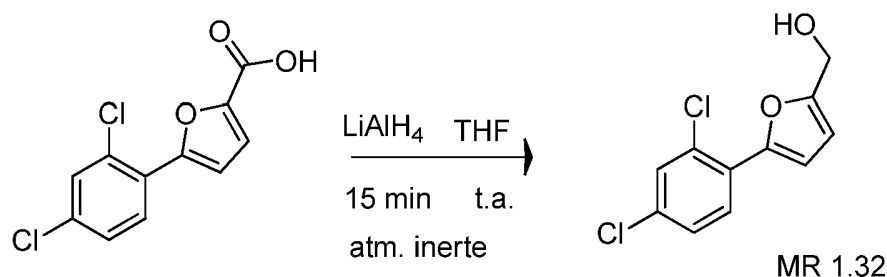
La figura 3 representa la correlación lineal entre permeabilidad descrita y experimental de 10 compuestos comerciales empleando la metodología PAMPA-Barrera hematoencefálica.

## 5 EJEMPLOS DE LA INVENCION

*Abreviaturas:* DCC: *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida; DME: 1,2-dimetoxietano; Pd (0) tetrakis: Paladio (0)- tetrakis (trifenilfosfina); PyBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio; TEA: trietilamina.

10

### Síntesis del 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetanol (MR 1.32):



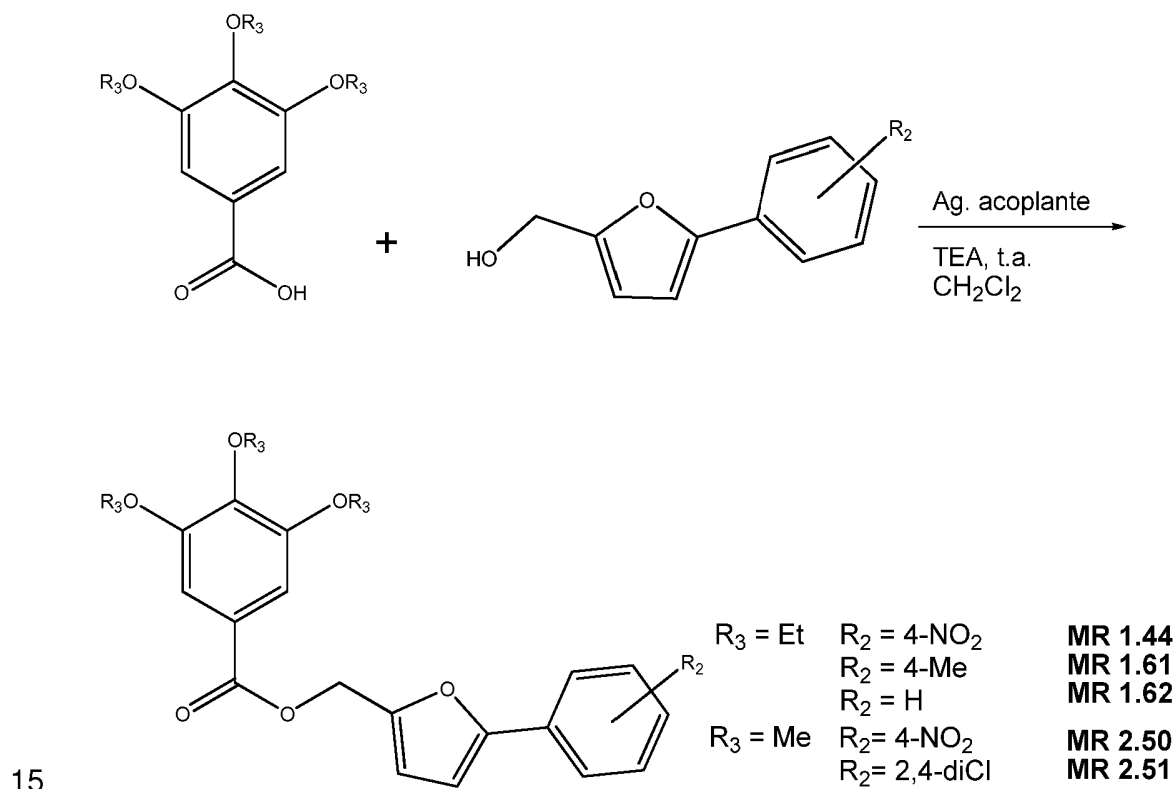
15 Sobre una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (66 mg, 1.75 mmol) en THF (10 ml) se le añade el ácido 5-(2,4-diclorofenil)-2 furoico (300 mg, 1.16 mmol) disuelto en THF (5 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . Se mantiene en agitación y a temperatura ambiente durante 15 minutos. Finalmente, a la mezcla de reacción se le añade agua (2 ml) lentamente a  $0^\circ\text{C}$  y se filtra sobre celita. La mezcla de reacción se extrae con acetato/ agua (30 ml). Rendimiento: sólido amarillo (72 mg, 61 %).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 7.81 (d,  $J = 8.79$  Hz, 1H, H-ar); 7.45 (d,  $J = 2.20$  Hz, 1H, H-ar); 7.30 (d,  $J = 8.79$  Hz, 1H, H-ar); 7.07 (d,  $J = 3.07$  Hz, 1H, H-furil); 6.43 (d,  $J = 3.51$  Hz, 1H, H-furil); 4.68 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -furil).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 153.8 (C-furil); 149.3 (C-furil); 133.1 (C-ar); 130.6 (C-ar); 130.4 (C-ar); 128.5 (C-ar); 128.3 (C-ar); 127.2 (C-ar); 112.0 (C-furil); 110.0 (C-furil); 57.6 (O- $\text{CH}_2$ -furil).

25 HPLC: pureza 98 %. EM (ES):  $m/z = 225, 227$ . Análisis elemental para  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_2$ : hallado %C 54.06, % H 3.33, %Cl 29.08, teórico %C 54.35 %H 3.32 %Cl 29.17.



**Síntesis de los derivados de 3,4,5-trietoxibenzoato-5-fenil-2-furilmetilo***Método general*

Sobre una disolución del ácido 3,4,5-trietoxibenzoico o 3,4,5-trimetoxibenzoico (1.2 equivalentes) en 10 ml de diclorometano se añade el agente acoplante (1.2 equivalentes) y se agita durante 1 hora. A continuación, se añade el derivado de 5-fenil-2-furilmetanol correspondiente (1 equivalente), TEA (2 equivalentes) como base y se agita a temperatura ambiente durante el tiempo que se indica en cada caso. Finalmente, se elimina el disolvente evaporando a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando los eluyentes que se indican en cada caso.



**3,4,5-trietoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo (MR 1.44):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: ácido 3,4,5-trietoxibenzoico (100 mg, 0.39 mmol), DCC (132 mg, 0.43 mmol), 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetanol (94 mg, 0.43 mmol). Tiempo de reacción: 24 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (6:1). Rendimiento: sólido

amarillo (60 mg, 16 %). P.f = 118.8 °C.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 8.23 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H, H-ar); 7.78 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H, H-ar); 7.23 (s, 2H, H-ar); 6.84 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H, H-furil); 6.61 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H, H-furil); 5.33 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -furil); 4.13-4.04 (m, 6H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.38 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 6H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.32 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  166.3 (CO); 153.1 (C-ar); 152.5 (C-ar); 151.9 (C-furil); 147.1 (C-ar); 136.5 (C-ar); 130.2 (C-ar); 124.7 (C-ar); 124.5 (C-ar); 113.8 (C-furil); 110.2 (C-furil); 109.1 (C-ar); 69.4 (O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 65.3 (O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 58.8 (O- $\text{CH}_2$ -furil); 15.9 (O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 15.2 (O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). HPLC: pureza > 99 %. EM (ES):  $m/z$  = 456 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. Análisis elemental para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_8$ : teórico %C 63.29 %H 5.53 %N 3.08, hallado %C 63.10 %H 5.34 %N 3.28.

**3,4,5-trietoxibenzoato de 5-(4-metilfenil)-2-furilmetilo (MR 1.61)**: Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: ácido 3,4,5-trietoxibenzoico (170 mg, 0.67 mmol), PyBOP (331 mg, 0.64 mmol), 5-(4-metilfenil)-2-furilmetanol (100 mg, 0.53 mmol), TEA (147  $\mu\text{l}$ , 1.06 mmol). Tiempo de reacción: 12 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (8:1). Rendimiento: sólido amarillo (162 mg, 57 %). P.f = 75.6°C.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, H-ar); 7.28 (s, 2H, H-ar); 7.19 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, H-ar); 6.54 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H, H-furil); 6.56 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H, H-furil); 5.32 (s, 2H; O- $\text{CH}_2$ -furil); 4.09 (m, 6H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1.42 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 6H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.35 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 3H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5 (CO); 155.2 (C-furil); 153.0 (3C, C-ar); 149.1 (C-furil); 137.9 (C-ar); 130.1 (C-ar); 129.7 (2C, C-ar); 125.0 (C-ar); 113.6 (C-ar); 109.1 (C-furil); 105.6 (C-furil); 69.42 (O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 65.21 (2C, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 59.2 (O- $\text{CH}_2$ -furil), 31.3 ( $\text{CH}_3$ ), 15.9 (O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 15.3 (2C, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). HPLC pureza > 99 %. EM (ES):  $m/z$  = 181. Análisis elemental para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_6$ : teórico %C 70.74 %H 6.65; hallado %C 70.45 %H 6.38.

**3,4,5-trietoxibenzoato de 5-fenil-2-furilmetilo (MR 1.62)**: Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: ácido 3,4,5-trietoxibenzoico (175 mg, 0.68 mmol), PyBOP (358 mg, 0.68 mmol), 5-fenil-2-

furilmetanol (100 mg, 0.57 mmol), TEA (158  $\mu$ l, 1.15 mmol). Tiempo de reacción: 12 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (8:1). Rendimiento: sólido amarillo (246 mg, 87 %). P. f = 71.1 °C.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70-7.29 (m, 7H, H-ar); 6.64 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H, H-furil); 6.56 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H, H-furil); 5.33 (s, 2H; O- $\text{CH}_2$ -furil); 4.10 (m, 6H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.42 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 6H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.35 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5 (CO); 153.0 (C-furil); 149.5 (3C, C-ar); 149.1 (C-furil); 129.2 (C-ar); 125.7 (C-ar); 128.1 (2C, C-ar); 125.7 (C-ar); 124.3 (C-ar); 124.4 (C-ar); 113.7 (2C, C-ar); 108.8 (C-furil); 106.3 (C-furil); 69.4 (O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 65.2 (2C, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 59.2 (O- $\text{CH}_2$ -furil); 16.0 (O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 15.2 (O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). HPLC: pureza > 99 %. EM (ES): m/ z = 449 (M+K) $^+$ . Análisis elemental para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_5$ : teórico %C 70.23 %H 6.38; hallado %C 70.51 %H 6.19.

**3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo (MR 2.50):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico (500 mg, 2.33 mmol), PyBOP (1.213 g, 2.33 mmol), 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetanol (438 mg, 1.94 mmol), TEA (536  $\mu$ l, 3.88 mmol). Tiempo de reacción: 12 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (3:1). Rendimiento: sólido blanco (57 mg, 7 %). P.f = 137.1 °C.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, H-ar); 7.75 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H, H-ar); 7.19 (s, 2H, H-ar); 6.80 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H, H-furil); 6.58 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1H, H-furil); 5.31 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -furil); 3.83 (s, 9H; O $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.2 (CO); 153.4 (2C, C-ar); 152.6 (C-furil); 151.7 (C-furil); 147.0 (C-ar); 142.9 (C-ar); 136.4 (C-ar); 125.0 (2C, C-ar); 124.7 (C-ar); 124.5 (2C, C-ar); 113.9 (C-furil); 110.2 (C-furil); 107.4 (2C, C-ar); 61.3 (O $\text{CH}_3$ ); 58.9 (O- $\text{CH}_2$ -furil); 56.7 (2C, O $\text{CH}_3$ ). HPLC: pureza = 93 %. EM (ES): m/ z = 371. Análisis elemental para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_8$ : teórico %C 61.02 %H 4.63 %N 3.39; Hallado %C 60.78 %H 4.54 %N 3.29.

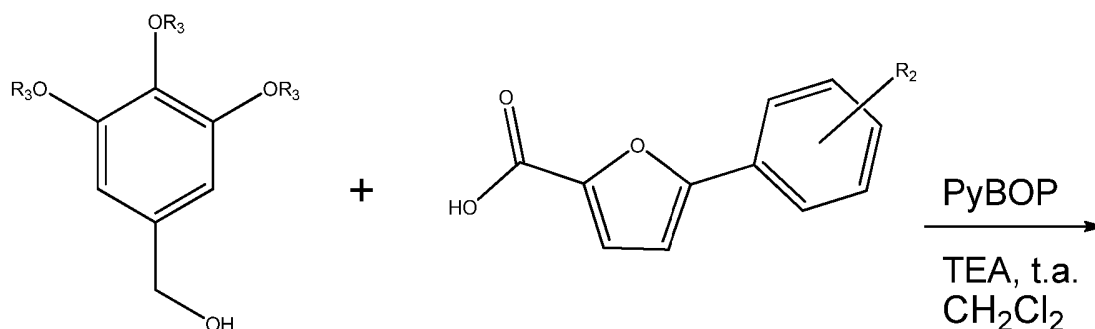
**3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetilo (MR 2.51):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico (99 mg, 0.46 mmol), PyBOP (241 mg, 0.46 mmol), 5-(2,

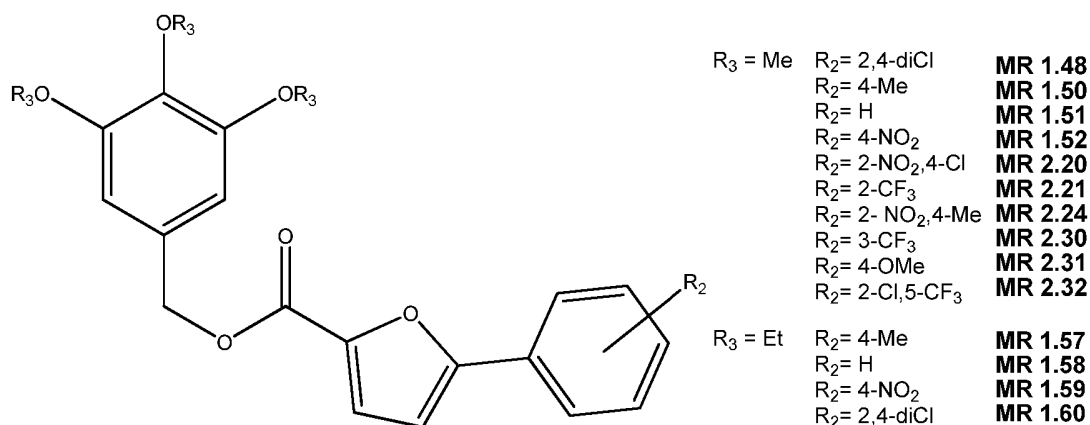
4-diclorofenil)-2-furilmetanol (100 mg, 0.39 mmol), TEA (536  $\mu$ l, 3.88 mmol).  
 Tiempo de reacción: 12 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo  
 (6:1). Rendimiento: sólido blanco (23 mg, 14 %). P. f = 120.4°C.  $^1\text{H-RMN}$  (300  
 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, H-ar); 7.46 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H-ar);  
 5 7.32 (s, 2H, H-ar); 7.28 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H-ar); 7.11 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H, H-  
 furil); 6.62 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H, H-furil); 5.36 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -furil); 3.90 (s, 9H,  
 O $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.3 (CO); 153.4 (2C, C-ar); 150.3 (C-  
 furil); 149.8 (C-ar); 142.8 (C-furil); 133.8 (C-furil); 131.1 (C-ar); 130.9 (C-ar);  
 129.1 (C-ar); 127.9 (C-ar); 127.7 (C-ar); 125.1 (C-ar); 113.5 (C-furil); 112.5 (C-  
 10 furil); 107.4 (2C, C-ar); 59.0 (O- $\text{CH}_2$ -furil); 61.3 (O $\text{CH}_3$ ). HPLC: pureza = 96 %.  
 EM (ES):  $m/z = 438$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Análisis elemental para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{O}_6$ : teórico %C  
 57.68 %H 4.15 %Cl 16.22; hallado %C 57.72 %H 4.18 %Cl 16.34.

### 15 Síntesis de los derivados de 5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo o de 3,4,5-trietoxibencilo

#### *Método general*

Sobre una disolución del derivado del ácido 5-fenil-2-furoico correspondiente  
 (1.2 equivalentes) en 10 ml de diclorometano se añade el agente acoplante  
 PyBOP (1.2 equivalentes) y se agita a temperatura ambiente durante una hora.  
 20 A continuación, se añade el alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico o 3,4,5-  
 trietoxibencílico (1 equivalente) y TEA (2 equivalentes) como base y se agita a  
 temperatura ambiente durante el tiempo que se indica en cada caso.  
 Finalmente, se elimina el disolvente evaporando a presión reducida. El residuo  
 obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice  
 25 empleando los eluyentes que se indican en cada caso.





- 5 **5-(2,4-diclorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.48):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (159 µl, 0.93 mmol), ácido 5-(2,4-diclorofenil)-2-furoico (200 mg, 0.78 mmol), PyBOP (485 mg, 0.93 mmol), TEA (215 µl, 1.55 mmol). Tiempo de reacción: 24 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (6:1). Rendimiento: sólido amarillo (225 mg, 55 %). P.f = 125.4 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-ar); 7.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-ar); 7.31 (dd, *J* = 8.6 y 2.1 Hz, 1H, H-ar); 7.28 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-furil); 7.18 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-furil); 6.66 (s, 2H, H-ar); 5.57 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-ar); 3.87 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 158.8 (CO); 153.8 (C-furil); 153.3 (C-furil); 143.9 (C-furil); 132.0 (C-ar); 135.2 (C-ar); 131.0 (C-ar); 130.0 (C-ar); 127.9 (C-ar); 120.3 (C-furil); 113.1(C-furil); 106.2 (C-ar); 67.3 (O-CH<sub>2</sub>-ar); 61.6 (2C, OCH<sub>3</sub>); 56.6 (OCH<sub>3</sub>). HPLC: pureza = 96 %. EM (ES): m/ z = 459 (M+Na)<sup>+</sup>. Análisis elemental para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: teórico %C 57.68 %H 4.15 %Cl 16.22; hallado %C 57.39 %H 4.31 %Cl 16.26.

20

- 5-(4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.50):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (196 µl, 1.15 mmol), ácido 5-(4-metilfenil)-2-furoico (200 mg, 0.96 mmol), PyBOP (599 mg, 1.15 mmol), TEA (265 µl, 1.92 mmol). Tiempo de reacción: 22 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (6:1).

25

Rendimiento: sólido blanco (121 mg, 33 %). P.f = 144.6 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-ar); 7.29-7.21 (m, 4H, H-ar, H-furil); 6.69 (s, 2H, H-ar); 5.50 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-ar); 3.92-3.85 (m, 9H, OCH<sub>3</sub>); 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.0 (CO); 158.5 (C-furil); 153.7 (2C, C-ar); 143.5 (C-furil); 139.6 (C-ar); 139.0 (C-ar); 131.8 (C-ar); 129.9 (2C, C-ar); 127.2 (C-ar); 125.5 (2C, C-ar); 120.8 (C-furil); 106.6 (C-furil); 106.0 (2C, C-ar); 67.0 (O-CH<sub>2</sub>-ar); 61.2 (OCH<sub>3</sub>); 56.5 (2C, OCH<sub>3</sub>); 21.8 (CH<sub>3</sub>). HPLC: pureza > 99 %. EM (ES): m/z = 405 (M+Na)<sup>+</sup>. Análisis elemental para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>: teórico %C 69.10 %H 5.80 hallado %C 68.89 %H 9.18.

10

**5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.51):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (210 µl, 1.27 mmol), ácido 5-fenil-2-furoico (200 mg, 1.03 mmol), PyBOP (639 mg, 1.23 mmol), TEA (284 µl, 2.06 mmol). Tiempo de reacción: 23 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (8:1). Rendimiento: sólido blanco (90 mg, 24 %). P.f = 98.4 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-ar); 7.45-7.26 (m, 5H, H-ar, H-furil); 6.69 (s, 2H, H-ar); 5.29 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-ar); 3.93-3.85 (m, 9H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.0 (CO); 158.2 (C-furil); 153.7 (2C, C-ar); 143.9 (C-furil); 138.5 (C-ar); 131.7 (C-ar); 129.8 (C-ar); 129.4 (C-ar); 129.2 (2C, C-ar); 125.3 (2C, C-ar); 120.7 (C-furil); 107.3 (C-furil); 106.1 (2C, C-ar); 67.1 (O-CH<sub>2</sub>-ar); 61.2 (OCH<sub>3</sub>); 56.6 (2C, OCH<sub>3</sub>). HPLC: pureza = 97 %. EM (ES): m/z = 391 (M+Na)<sup>+</sup>. Análisis elemental para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>: teórico %C 68.47 %H 5.47 hallado %C 68.09 %H 5.71.

25

**5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 1.52):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (168 µl, 0.98 mmol), ácido 5-(4-nitrofenil)-2-furoico (200 mg, 0.82 mmol), PyBOP (509 mg, 0.98 mmol), TEA (227 µl, 1.64 mmol). Tiempo de reacción: 24 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (4:1). Rendimiento: sólido blanco (34 mg, 10 %). P.f = 161.2 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-ar); 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-ar), 7.31 (d, *J*

30

= 3.6 Hz, 1H; H-furil); 6.95 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H-furil); 6.69 (s, 2H, H-ar); 5.30 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-ar); 3.93-3.86 (m, 9H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.6 (CO); 155.4 (C-furil); 153.8 (2C, C-ar); 147.9 (C-furil); 145.6 (C-ar); 143.2 (C-ar); 135.4 (C-ar); 131.4 (C-ar); 125.7 (2C, C-ar); 124.8 (2C, C-ar); 120.6 (C-furil); 110.5 (C-furil); 106.3 (2C, C-ar); 67.5 (O-CH<sub>2</sub>-ar); 61.3 (OCH<sub>3</sub>); 56.6 (2C, OCH<sub>3</sub>). HPLC: pureza > 99 %. EM (ES): m/z = 436 (M+Na)<sup>+</sup>. Análisis elemental para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>8</sub>: teórico %C 61.02 %H 4.63 %N 3.39 hallado %C 60.97 %H 4.75 %N 3.65.

10 **5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.20):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (101 μl, 0.61 mmol), ácido 5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furoico (200 mg, 0.71 mmol), PyBOP (369 mg, 0.71 mmol), TEA (164 μl, 1.19 mmol). Tiempo de reacción: 12 horas. Purificación: eluyente  
 15 hexano/ acetato de etilo (6:1). Rendimiento: sólido blanco (130 mg, 38 %). P.f = 147.3 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.37–7.87 (m, 5H, H-ar); 7.86 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H-furil); 7.30 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, H-furil); 5.87 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-ar); 4.48 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 4.44 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 158.5 (CO); 153.8 (2C, C-ar); 151.1 (C-furil); 148.4 (C-ar); 145.6 (C-furil); 138.5 (C-ar); 136.1 (C-ar);  
 20 ar); 132.8 (C-ar); 131.4 (C-ar); 131.2 (C-ar); 124.9 (C-ar); 122.0 (C-ar); 124.8 (C-ar); 120.2 (C-furil); 112.2 (C-furil); 106.0 (2C, C-ar); 67.44 (2C, O-CH<sub>2</sub>-ar); 61.3 (OCH<sub>3</sub>); 56.6 (2C, OCH<sub>3</sub>). HPLC pureza > 99 %. EM (ES): m/z = 470 (M+Na)<sup>+</sup>. Análisis elemental para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>: teórico %C 56.32 %H 4.05 %N 3.18; hallado %C 56.07 %H 4.02 %N 2.99.

25

**5-(2-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.21):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (129 μl, 0.65 mmol), ácido 5-(2-trifluorometilfenil)-2-furoico (200 mg, 0.76 mmol), PyBOP (393 mg, 0.76 mmol),  
 30 TEA (174 μl, 1.26 mmol). Tiempo de reacción: 12 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (6:1). Rendimiento: sólido blanco (123 mg, 36 %). P. f= 89.8 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.80 (dd, 2H,  $J = 10.8$  y 8.0 Hz, H-ar);

7.68 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-ar); 7.53 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-ar); 7.30 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, H-furil); 6.79 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H-furil); 6.69 (s, 2H, H-ar); 5.30 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-ar), 3.89 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C- RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  158.8 (CO); 154.5 (C-furil); 153.7 (2C, C-ar); 144.8 (C-furil); 138.5 (C-ar); 132.3 (C-ar); 131.6 (C-ar); 131.1 (C-ar); 129.5 (C-ar); 128.8 (C-ar); 127.3 (c,  $J = 17.3$  y 5.7 Hz, C-CF<sub>3</sub>); 124.1 (d,  $J = 273.4$  Hz, CF<sub>3</sub>); 120.2 (C-furil); 112.4 (C-furil); 106.1 (2C, C-ar); 67.2 (O-CH<sub>2</sub>-ar); 61.3 (OCH<sub>3</sub>); 56.5 (2C, OCH<sub>3</sub>). HPLC pureza = 94%. EM (ES):  $m/z = 459$  (M+Na)<sup>+</sup>. Análisis elemental para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: teórico %C 60.55 %H 4.39, hallado %C 60.37 %H 4.31.

10

**5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.24):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (112  $\mu$ l, 0.66 mmol), ácido 5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furoico (200 mg, 0.79 mmol), PyBOP (412 mg, 0.79 mmol), TEA (182  $\mu$ l, 1.32 mmol). Tiempo de reacción: 12 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (3:1). Rendimiento: sólido blanco (27 mg, 10 %). P.f = 148.3 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$ : 7.67 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, H-ar); 7.60 (s, 1H, H-ar); 7.43 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, H-ar); 7.28 (s, 1H, H-furil); 6.66(m, 3H, H-ar,H-furil); 5.27 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ar); 3.89 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C- RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  158.6 (CO); 153.8 (2C, C-ar); 152.6 (C-ar); 148.3 (C-furil); 145.0 (C-furil); 141.2 (C-ar); 138.5 (C-ar); 133.3 (C-ar); 131.5 (C-ar); 130.1 (C-ar); 124.9 (C-ar); 120.9 (C-ar); 120.2 (C-furil); 111.3 (C-furil); 106.0 (2C, C-ar); 67.2 (O-CH<sub>2</sub>-ar); 61.2 (OCH<sub>3</sub>); 56.6 (2C, OCH<sub>3</sub>); 21.5 (CH<sub>3</sub>). HPLC pureza = 90%. EM (ES):  $m/z = 450$  (M+Na)<sup>+</sup>. Análisis elemental para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub>: teórico %C 61.82 %H 4.95 %N 3.28, hallado %C 61.81 %H 4.82 %N 3.44.

**5-(3-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.30):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (105  $\mu$ l, 0.62 mmol), ácido 5-(3-trifluorometilfenil)-2-furoico (200 mg, 0.74 mmol), PyBOP (405 mg, 0.78 mmol), TEA (171  $\mu$ l, 1.24 mmol). Tiempo de reacción: 12 horas. Purificación: eluyente



hexano/ acetato de etilo (6:1). Rendimiento: sólido blanco (235 mg, 87 %). P.f.= 107.7 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.02 (s, 1H, H-ar); 7.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-ar); 7.62-7.53 (m, 2H, H-ar); 7.30 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-furil); 6.85 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-furil); 6.71 (s, 2H, H-ar); 5.31 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-ar); 3.90 (s, 6 H, OCH<sub>3</sub>); 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C- RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 158.8 (CO); 156.4 (C-furil); 153.9 (2C, C-ar); 144.6 (C-furil); 138.5 (C-ar); 132.2 (C-ar); 131.5 (c, *J* = 32.7 Hz, C-CF<sub>3</sub>); 130.6 (C-ar); 130.0 (C-ar); 125.8 (c, *J* = 2.9 Hz, C-ar); 123.9 (d, *J* = 272.5 Hz, CF<sub>3</sub>); 122.0 (c, *J* = 2.9 Hz, C-ar); 120.6 (C-furil); 108.5 (C-furil); 106.1 (2C, C-ar); 67.30 (O-CH<sub>2</sub>-ar); 61.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.6 (2C, OCH<sub>3</sub>). HPLC: pureza > 99 %. EM (ES): m/ z = 181. Análisis elemental para C<sub>22</sub> H<sub>19</sub> F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: teórico: %C 60.55, %H 4.39, hallado %C 60.34, %H 4.31.

**5-(4-metoxifenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.31):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (126 µl, 0.74 mmol), ácido 5-(4-metoxifenil)-2-furoico (200 mg, 0.89 mmol), PyBOP (462 mg, 0.89 mmol), TEA (205 µl, 1.48 mmol). Tiempo de reacción: 12 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (3:1). Rendimiento: sólido blanco (205 mg, 70 %). P.f = 137.0 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-ar); 7.83 (s, 2H, H-ar); 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-ar); 7.18 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H; H-furil); 5.85 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-ar); 4.46 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 4.43 (s, 6H, H-1, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C- RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 160.7 (CO); 159.1 (C-ar); 158.4 (C-furil); 153.7 (2C, C-ar); 143.3 (C-ar); 131.9 (C-ar); 126.9 (C-ar); 122.8 (C-ar); 122.0 (C-furil); 114.7 (2C, C-ar); 106.0 (2C, C-ar); 105.8 (C-furil); 66.9 (O-CH<sub>2</sub>-ar); 61.3 (OCH<sub>3</sub>); 56.6 (OCH<sub>3</sub>); 55.8 (OCH<sub>3</sub>). EM (ES): m/ z = 421 (M+Na<sup>+</sup>). HPLC: pureza = 97 %. Análisis elemental para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>: teórico: %C 66.32, %H 5.57, Hallado %C 66.03 %H 5.57.

**5-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.32):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (141 µl, 0.83 mmol), ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-furoico (200 mg, 0.99 mmol), PyBOP (516 mg, 0.99 mmol), TEA (228 µl, 1.65 mmol). Tiempo de reacción: 12 horas. Purificación:

eluyente hexano/ acetato de etilo (6:1). Rendimiento: sólido blanco (100 mg, 26 %). P.f= 129.1 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (s, 1H, H-ar); 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-ar); 7.52 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H-ar); 7.32 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-furil); 7.28 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-furil); 6.70 (s, 2H, H-ar); 5.32 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-ar);  
 5 3.89 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.7 (CO); 153.8 (2C, C-ar); 152.6 (C-ar); 144.5 (C-furil); 138.5 (C-furil); 134.9 (C-ar); 131.9 (C-ar); 131.5 (C-ar); 126.2 (c, *J* = 13.5 Hz, C-CF<sub>3</sub>); 125.7 (d, *J* = 272.5 Hz, CF<sub>3</sub>); 122.0 (C-ar); 120.3 (C-furil); 114.1 (C-furil); 106.0 (2C, C-ar); 67.4 (O-CH<sub>2</sub>-ar); 61.3 (OCH<sub>3</sub>); 56.6 (2C, OCH<sub>3</sub>). HPLC pureza = 94 %. EM  
 10 (ES): *m/z* = 181. Análisis elemental para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: teórico %C 56.12 %H 3.85, hallado %C 55.92 %H 3.87.

**5-(4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.57):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: alcohol 3,4,5-trietoxibencílico (197 µl, 0.79 mmol), ácido 5-(4-metilfenil)-2-furoico (200 mg, 0.96 mmol), PyBOP (623 mg, 1.20 mmol), TEA (221 µl, 1.60 mmol). Tiempo de reacción: 18 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (8:1). Rendimiento: sólido blanco (77 mg, 10 %). P.f = 99.7 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-ar); 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-furil); 6.69  
 15 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H, H-furil); 6.66 (s, 2H, H-ar); 5.25 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-ar); 4.06-4.13 (m, 6H, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.38 (s, 3H, Me); 1.43 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.36 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.1 (CO); 152.5 (C-12); 153.4 (2C, C-ar); 143.6 (C-furil); 139.5 (C-ar); 138.4 (C-ar); 131.3 (C-ar); 129.9 (C-ar); 125 (C-ar); 120.8 (C-furil); 107.6 (2C, C-ar); 106.6 (C-furil); 69.2  
 20 (O-CH<sub>2</sub>-ar); 67.0 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 65.1 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 21.8 (Me); 16.0 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 15.3 (2C, -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). HPLC: pureza > 99%. EM (ES): *m/z* = 447 (M+Na)<sup>+</sup>. Análisis elemental para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>: teórico %C 70.44 %H 6.65; hallado %C 70.25 %H 6.58.

30 **5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.58):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: alcohol 3,4,5-trietoxibencílico (314 µl, 1.28 mmol), ácido 5-fenil-2-furoico (300 mg, 1.55

mmol), PyBOP (998 mg, 1.92 mmol), TEA (354  $\mu$ l, 2.56 mmol). Tiempo de reacción: 18 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (8:1). Rendimiento: sólido blanco (196 mg, 38 %). P.f = 88 .8° C.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, H-ar); 7.37 (m, 4H, H-ar, H-furil); 6.72 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, H-furil); 6.64 (s, 2H, H-ar); 5.26 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -ar); 4.07 (m, 6H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.41 (t,  $J$  = 7.0, 6H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.53 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.0 (CO); 158.1 (C-furil); 153.4 (2C, C-ar); 143.9 (C-ar); 138.5 (C-ar); 131.3 (C-ar); 129.9 (C-furil); 129.4 (C-ar); 129.2 (2C, C-ar); 125.3 (2C, C-ar); 120.7 (C-furil); 107.7 (2C, C-ar); 107.3 (C-furil); 69.3 (O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ); 67.1 (O- $\text{CH}_2$ -ar); 65.1 (O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ); 16.0 (O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ); 15.3 (2C, O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ). HPLC: pureza = 98 %. EM (ES):  $m/z$  = 433 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ . Análisis elemental para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_6$ : teórico %C 70.23 %H 6.38; hallado %C 70.15 %H 6.09.

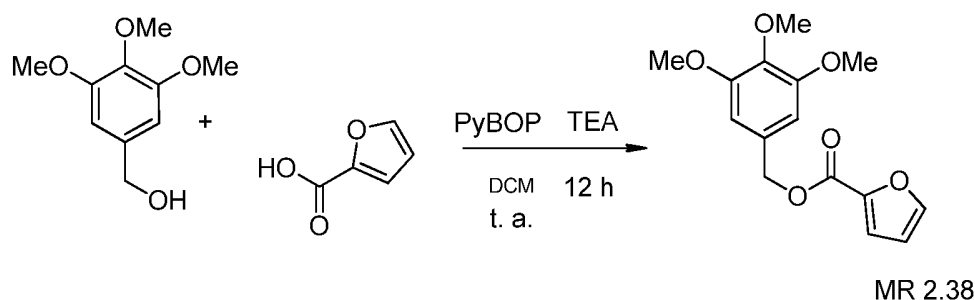
**5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.59):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: alcohol 3,4,5-trietoxibencílico (171  $\mu$ l, 0.69 mmol), ácido 5-(4-nitrofenil)-2-furoico (200 mg, 0.82 mmol), PyBOP (530 mg, 1.02 mmol), TEA (189  $\mu$ l, 1.37 mmol). Tiempo de reacción: 24 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (6:1). Rendimiento: sólido amarillo pálido (110 mg, 35 %). P.f = 107.8 °C.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H, H-ar); 7.94 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H, H-ar); 7.32 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, H-furil); 6.95 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H, H-furil); 6.67 (s, 2H, H-ar), 5.42 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -ar); 4.12 (m, 6H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.41 (m, 9H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.7 (CO); 155.3 (C-furil) ; 153.5 (2C, C-ar); 147.9 (C-ar); 145.7(C-furil); 138.7 (C-ar); 135.4 (C-ar); 130.8 (C-ar) ; 125.7(2C, C-ar); 124.7 (2C, C-ar); 10.2 (C-furil); 107.9 (2C, C-ar); 110.6 (C-furil); 69.2 (O- $\text{CH}_2$ -ar); 67.6 (O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ); 65.2 (2C, O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ); 16.0 (O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ); 15.4 (2C, O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ). HPLC: pureza = 97 %. EM (ES):  $m/z$  = 223. Análisis elemental para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_8$ : teórico %C 63.29 %H 5.53 %N 3.08; hallado %C 63.01 %H 5.60 %N 3.38.

30

**5-(2,4-diclorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo (MR 1.60):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: alcohol 3,4,5-

trietoxibencílico (162  $\mu$ l, 0.65 mmol), ácido 5-(2,4-diclorofenil)-2-furoico (200 mg, 0.78 mmol), PyBOP (505 mg, 0.97 mmol), TEA (179  $\mu$ l, 1.30 mmol). Tiempo de reacción: 24 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (8:1). Rendimiento: sólido blanco (200 mg, 64 %). P.f = 92.4 °C.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, H-ar); 7.48 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, H-ar); 7.33 (dd,  $J$  = 8.6 y 2.1 Hz, 1H, H-ar); 7.28 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H, H-furil); 7.20 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H, H-furil), 6.65 (s, 2H, H-ar); 5.26 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -ar); 4.07 (m, 6H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.43 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 6H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.35 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 3H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.8 (CO); 153.4 (2C, C-ar); 153.2 (C-ar); 144.0 (C-furil); 138.5 (C-furil); 135.2 (C-ar); 132.0 (C-ar); 131 (C-ar); 130.0 (C-ar); 127.9 (C-ar); 127.0 (C-ar); 120.2 (C-furil); 113.1 (C-furil); 107.7 (2C, C-ar); 69.3 (O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 67.4 (O- $\text{CH}_2$ -ar); 65.1 (2C, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 15.6 (O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 14.9 (2C, O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). HPLC: pureza = 93 %. EM (ES):  $m/z$  = 501 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ . Análisis elemental para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{O}_6$ : teórico %C 60.13 %H 5.05 %Cl 14.79; hallado %C 60.25 %H 4.98 %Cl 14.56.

### 2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.38):



20

Se obtiene según la metodología descrita anteriormente. Reactivos: alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (373  $\mu$ l, 2.25 mmol), ácido 2-furoico (300 mg, 2.62 mmol), PyBOP (1.36 g, 2.62 mmol), TEA (622  $\mu$ l, 4.50 mmol). Tiempo de reacción: 24 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (3:1). Rendimiento: sólido blanco (173 mg, 27 %).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.56 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, H-furil); 7.19 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H, H-furil); 6.65 (s, 2H, H-ar); 6.48 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H, furil); 5.24 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -ar); 3.84 (s, 6H, O- $\text{CH}_3$ ); 3.82

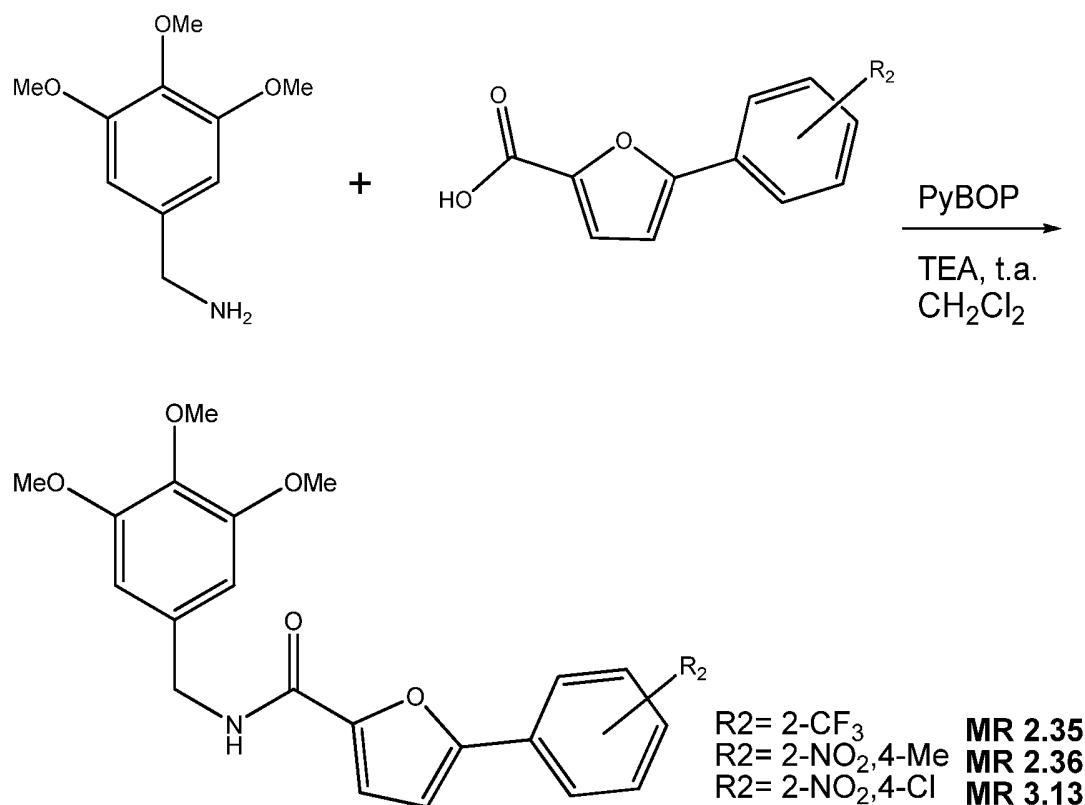
25

(s, 3H, O-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 158.9 (CO); 153.7 (C-ar, 2C); 146.9 (C-furil); 144.91 (C-furil); 138.5 (C-ar); 131.9 (C-furil); 118.7 (C-furil); 112.3 (C-furil); 106.2(C-ar, 2C); 67.2 (O-CH<sub>2</sub>-ar); 61.21 (O-CH<sub>3</sub>); 56.4 (O-CH<sub>3</sub>). HPLC: pureza = 97 %. EM (ES): m/ z = 181. Análisis elemental para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>:  
 5 teórico %C 61.64 %H 5.52, hallado %C 61.50 %H 5.30.

### Síntesis de derivados de *N*-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-fenil-2-furamida

#### Método general

Sobre una disolución del derivado del ácido 5-fenil-2-furoico correspondiente  
 10 (1.2 equivalentes) en 10 ml de diclorometano se añade el agente acoplante PyBOP (1.2 equivalentes) y se agita a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, se añade la 3,4,5-trimetoxibencilamina (1 equivalente) y TEA (2 equivalentes) como base y se agita a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en cada caso. Finalmente, se elimina el disolvente evaporando a  
 15 presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando los eluyentes indicados en cada caso.



20

**N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-trifluorometilfenil)-2-furamida (MR 2.35):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: 3,4,5-trimetoxibencilamina (166  $\mu$ l, 0.97 mmol), ácido 5-(2-trifluorometilfenil)-2-furoico (300 mg, 1.14 mmol), PyBOP (590 mg, 1.14 mmol), TEA (314  $\mu$ l, 2.27 mmol).

5 Tiempo de reacción: 12 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (6:1). Rendimiento: sólido blanco (400 mg, 94 %). P.f = 123.7 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.83 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, H-ar); 7.73 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H, H-ar); 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-ar); 7.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-ar); 7.29 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-furil); 6.80 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-furil); 6.61 (s, 2H, H-ar); 4.60 (d, *J* = 5.8

10 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-ar); 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.89 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C- RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  158.5 (CO); 153.9 (2C, C-ar); 152.7 (C-furil); 148.2 (C-furil); 137.0 (C-ar); 134.0 (C-ar); 132.4 (C-ar); 130.8 (C-ar); 129.4 (C-ar); 128.9 (c, *J* = 17.5 Hz, C-CF<sub>3</sub>); 127.2 (d, *J* = 273.5 Hz, CF<sub>3</sub>); 116.4 (C-furil); 112.2 (C-furil); 105.7 (2C, C-ar); 61.3 (OCH<sub>3</sub>); 56.5 (2C, OCH<sub>3</sub>); 43.9 (NH-CH<sub>2</sub>-ar). HPLC: pureza >

15 99 %. EM (ES): m/ z = 458 (M+Na)<sup>+</sup>. Análisis elemental para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>: teórico: %C 60.69 %H 4.63 % N 3.22 hallado %C 60.48 %H 4.57 %N 3.24.

**N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furamida (MR 2.36):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: 3,4,5-

20 trimetoxibencilamina (173  $\mu$ l, 0.99 mmol), ácido 5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furoico (300 mg, 1.19 mmol), PyBOP (618 mg, 1.19 mmol), TEA (274  $\mu$ l, 1.98 mmol). Tiempo de reacción: 12 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (3:1). Rendimiento: sólido amarillo pálido (56 mg, 14 %). P.f = 114.2 °C. <sup>1</sup>H-

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.49 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H, H-ar); 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-ar); 7.15 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-furil); 6.65 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-furil); 6.51 (s, 2H; H-ar); 4.48 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-furil); 3.81 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  158.2 (CO); 153.9 (2C, C-ar); 150.6 (C-ar); 148.4 (C-furil); 148.2 (C-furil); 141.1 (C-ar); 137.3 (C-

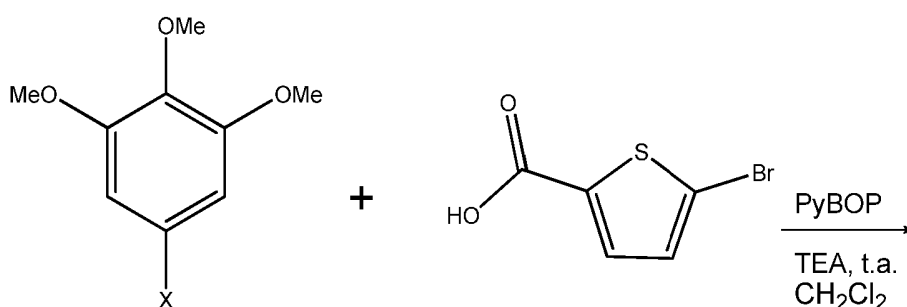
30 ar); 133.9 (C-ar); 133.2 (C-ar); 125.2 (C-ar); 124.8 (C-ar); 120.7 (C-ar); 116.6 (C-furil); 111.5 (C-furil); 105.1 (2C, C-ar); 61.3 (2C, OCH<sub>3</sub>); 56.6 (OCH<sub>3</sub>); 43.8 (NH-CH<sub>2</sub>-ar); 21.5 (CH<sub>3</sub>). HPLC: pureza = 93 %. EM (ES): m/ z = 427 (M+H)<sup>+</sup>.

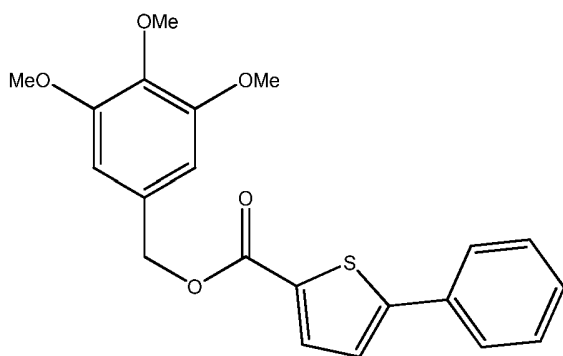
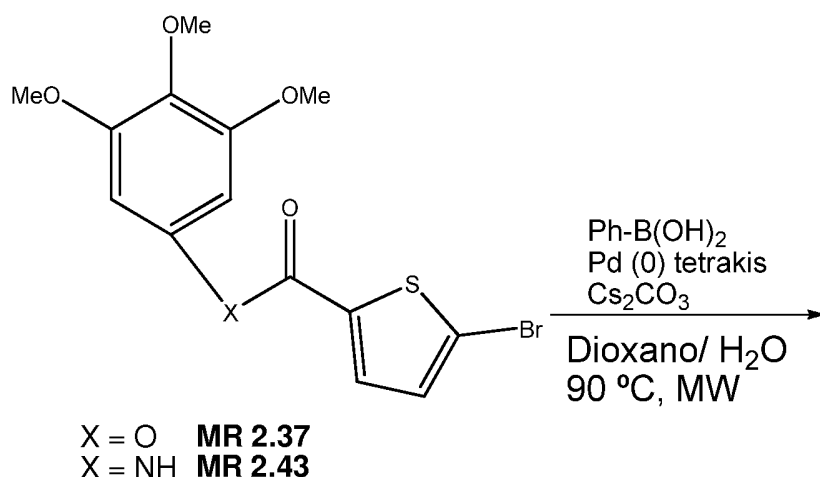
Análisis elemental para  $C_{22}H_{22}N_2O_7$ : teórico %C 61.97, %H 5.20 %N 6.57; hallado %C 61.68, %H 5.28 %N 6.84.

**N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furamida (MR 3.13):** Se obtiene según la metodología general descrita anteriormente. Reactivos: 3,4,5-trimetoxibencilamina (104  $\mu$ l, 0.59 mmol), ácido 5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furoico (200 mg, 0.71 mmol), PyBOP (369 mg, 0.71 mmol), TEA (164  $\mu$ l, 1.18 mmol). Tiempo de reacción: 12 horas. Purificación: eluyente hexano/ acetato de etilo (6:1). Rendimiento: sólido amarillo (299 mg, 94 %). P.f = 142.4 °C.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.73 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, H-ar); 7.60 (m, 2H, H-ar); 7.23 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, H-furil); 6.77 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, furil); 6.57 (s, 2H; H-ar); 5.30 (s, 1H, NH); 4.55 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H,  $NH-CH_2$ -ar); 3.87 (s, 6H,  $OCH_3$ ); 3.83 (s, 3H,  $OCH_3$ ).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  158.0 (CO); 154.0 (2C, C-ar); 149.3 (C-furil); 148.8 (C-furil); 148.2 (C-ar); 137.8 (C-ar); 135.8 (C-ar); 133.8 (C-ar); 132.7 (C-ar); 130.7 (C-ar); 124.6 (C-ar); 121.8 (C-ar); 116.6 (C-furil); 112.4 (C-furil); 105.1 (C-ar); 61.3 ( $OCH_3$ ); 56.6 (2C,  $OCH_3$ ); 43.9 ( $NH-CH_2$ -ar). HPLC: pureza > 96 %. EM (ES): m/ z = 447, 449. Análisis elemental para  $C_{21}H_{19}ClN_2O_7$ : teórico: %C 56.45 %H 4.29 % N 6.27 %Cl 7.93 hallado %C 56.56 %H 4.04 %N 6.12 %Cl 8.28.

20

### Síntesis de los derivados de tioenocarboxilato o tioenocarboxamida



**MR2.39**

5

**5-bromo-2-tiofenocarboxilato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.37):** Sobre una disolución del ácido 5-bromo-2-tiofenocarboxílico (300 mg, 1.40 mmol) en 10 ml de diclorometano se añade el agente acoplante PyBOP (730 mg, 1.40 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, se añade el alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (239  $\mu\text{l}$ , 1.20 mmol) y TEA (332  $\mu\text{l}$ , 2.40 mmol) como base y se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente evaporando a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando hexano/ acetato de etilo (6:1) como eluyente. Rendimiento: sólido blanco (378 mg, 81 %). P.f = 113.5 °C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.57 (d,  $J = 3.9$  Hz, H-tienil); 7.06 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H, H-tienil); 6.63 (s, 2H, H-ar); 5.23 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-ar); 3.87 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

15



$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  161.3 (CO); 153.7 (2C, C-ar); 138.5 (C-ar); 134.3 (C-tienil); 133.7 (C-tienil); 131.5 (C-tienil); 131.4 (C-ar); 120.9 (C-tienil); 105.9 (2C, C-ar); 67.6 (O- $\text{CH}_2$ -ar); 61.3 ( $\text{OCH}_3$ ); 56.6 (2C,  $\text{OCH}_3$ ). HPLC: pureza = 93 %  
 5 %C 46.52 % H 3.90 %S 8.28 % Br 20.63, hallado %C 46.27 %H 3.81 %S 8.43 %Br 20.62

**N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-bromo-2-tiofenocarboxamida (MR 2.43):** Sobre una disolución del ácido 5-bromo-2-tiofenocarboxílico (300 mg, 1.40 mmol) en  
 10 10 ml de diclorometano se añade el agente acoplante PyBOP (730 mg, 1.40 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, se añade la 3,4,5-trimetoxibencilamina (198  $\mu\text{l}$ , 1.16 mmol) y TEA (332  $\mu\text{l}$ , 2.40 mmol) como base y se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente evaporando a presión  
 15 reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando hexano/ acetato de etilo (3:1) como eluyente. Rendimiento: sólido blanco (318 mg, 71 %). P.f = 147.3  $^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.37 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H, H-tienil); 7.03 (d;  $J$  = 3.9 Hz, 1H, H-tienil); 6.52 (s, 2H, H-ar); 4.48 (d;  $J$  = 5.8 Hz, 2H, NH- $\text{CH}_2$ -ar); 3.81 (s, 9H, H-1,  $\text{OCH}_3$ ).  
 20  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  161.3 (CO); 153.7 (2C, C-ar); 140.8 (C-tienil); 137.5 (C-ar); 134.0 (C-ar); 132.1 (C-tienil); 128.6 (C-tienil); 118.5 (C-tienil); 105.3 (2C, C-ar); 61.2 ( $\text{OCH}_3$ ); 56.4 (2C,  $\text{OCH}_3$ ); 44.66 (NH- $\text{CH}_2$ -ar). HPLC: pureza = 97 %  
 25 EM (ES): m/ z = 181. Análisis elemental para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNSO}_4$ : teórico %C 46.64 %H 4.18 %N 3.63 %S 8.30 %Br 20.68 hallado %C 64.61 %H 4.40 %N 3.88 %S 8.19 %Br 20.69.

**5-fenil-2-tiofenocarboxilato de 3,4,5-trimetoxibencilo (MR 2.39):** en un vial de microondas se añaden el derivado **MR 2.37** (0.100 g, 0.26 mmol), el derivado de ácido fenilborónico (0.032 g, 0.26 mmol), Pd (0) tetrakis (0.011 g, 0.01 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.017 g, 0.05 mmol) como base. A continuación se  
 30 añade 2 ml de una disolución DME/  $\text{H}_2\text{O}$  (6:1) y se agita a 90  $^\circ\text{C}$  bajo irradiación de microondas durante dos horas. Transcurrido este tiempo, se

elimina el disolvente evaporando a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando hexano/ acetato de etilo (6:1) como eluyente. Rendimiento: sólido blanco (0.045 g, 45 %). P. f = 109.4 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.80 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-tienil); 7.64 (dd, *J* = 8.3 y 1.6 Hz, 2H, H-ar); 7.41-7.35 (m, 3H, H-ar); 7.30 (d, *J* = 3.94 Hz, 1H, H-tienil); 6.68 (s, 2H, H-ar); 5.28 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-ar); 3.89 (s, 6H; OCH<sub>3</sub>); 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 162.4 (CO); 153.8 (2C, C-ar); 152.0 (C-tienil); 131.8 (C-ar); 129.5 (2C, C-ar); 129.3 (C-tiofenil); 126.6 (2C, C-ar); 124.1 (C-tienil); 105.9 (2C, C-ar); 67.4 (O-CH<sub>2</sub>-ar); 61.3 (OCH<sub>3</sub>); 56.6 (2C, OCH<sub>3</sub>). HPLC: pureza > 99 %. EM (ES): *m/z* = 181. Análisis elemental para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>S: teórico %C 65.61 %H 5.24 %N 0 % S 8.34; hallado %C 65.33 %H 5.14 %N 0.2 %S 8.60.

#### Medida de la inhibición de PDE7

- 15 La inhibición de la PDE-7 se llevó a cabo utilizando un kit comercial de medida de actividad fosfodiesterasa (GE Healthcare Life Sciences, cat# TRKQ7090). Los compuestos a evaluar se incubaron (en un rango de concentraciones de 0.1 nM a 100 μM) en presencia de 0.02 U/pocillo de PDE7A1 (Calbiochem cat# 524751) y 0.05 μCi de [<sup>3</sup>H] cAMP, durante 20 min a 30°C en el buffer de ensayo suministrado con el kit (volumen total = 100 μl).
- 20 Transcurrido este tiempo se añadieron 50 μl de una suspensión de 20 mg/ml de microesferas de SPA de silicato de Ytrio y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se dejó reposar la placa durante 20 min y se detectó la radiactividad en un detector de centelleo (Microbeta Trilux).
- 25 En todos los ensayos se incluyeron dos puntos en ausencia de PDE7A1 (blanco) y dos puntos con PDE7A1 en ausencia de inhibidores (control). Análisis de los datos: Todos los compuestos se evaluaron inicialmente a la concentración de 10 μM y se calculó el porcentaje de inhibición de la PDE7A1 de acuerdo con la siguiente fórmula:
- 30 % inhibición = ((cpm control – cpm muestra) x 100)/(cpm control – cpm blanco)

Para aquellos compuestos con valores de % de inhibición superiores al 45% se calculó su potencia inhibitoria ( $CI_{50}$ ) construyendo una curva concentración-respuesta.

Los datos se ajustaron con el software Prism v 2.1 (GraphPad Software)

5 utilizando un ajuste no lineal.

| Código         | Pm  | %inh<br>PDE7A<br>@10 $\mu$ M |
|----------------|-----|------------------------------|
| <b>MR 1.32</b> | 243 | 41,1                         |
| <b>MR 1.44</b> | 455 | 39,9                         |
| <b>MR 1.48</b> | 437 | 38,3                         |
| <b>MR 1.50</b> | 382 | 30,7                         |
| <b>MR 1.51</b> | 368 | 57,9                         |
| <b>MR 1.52</b> | 413 | 48,0                         |
| <b>MR 1.57</b> | 424 | 28,0                         |
| <b>MR 1.58</b> | 410 | 29,4                         |
| <b>MR 1.59</b> | 455 | 29,2                         |
| <b>MR 1.60</b> | 478 | 31,1                         |
| <b>MR 1.61</b> | 424 | 16,4                         |
| <b>MR 1.62</b> | 410 | 48,8                         |
| <b>MR 2.20</b> | 447 | 49,1                         |
| <b>MR 2.21</b> | 436 | 54,9                         |
| <b>MR 2.24</b> | 427 | 28,8                         |
| <b>MR 2.30</b> | 436 | 14,0                         |
| <b>MR 2.31</b> | 398 | 14,0                         |
| <b>MR 2.35</b> | 435 | 23,5                         |
| <b>MR 2.36</b> | 426 | 70,5                         |
| <b>MR 2.38</b> | 292 | 10,0                         |

|                |     |      |
|----------------|-----|------|
| <b>MR 2.39</b> | 384 | 30,1 |
| <b>MR 2.50</b> | 413 | 49,5 |
| <b>MR 2.51</b> | 437 | 24,4 |

**Tabla 1.** % de inhibición de la PDE7A de los derivados de heterocíclicos a concentración 10  $\mu$ M.

| Código         | PDE7A $CI_{50}$<br>( $\mu$ M) |
|----------------|-------------------------------|
| <b>MR 1.51</b> | 5,1                           |
| <b>MR 1.52</b> | 14,1                          |
| <b>MR 1.62</b> | 12,3                          |
| <b>MR 2.20</b> | 7,31                          |
| <b>MR 2.21</b> | 2,63                          |
| <b>MR 2.36</b> | 3,2                           |
| <b>MR 2.50</b> | 33,4                          |

5

**Tabla 2.**  $CI_{50}$  de los derivados de heterocíclicos

**Medida del efecto neuroprotector de derivados de furano por producción de nitritos en cultivos primarios de microglia**

10

Se utilizan cultivos primarios de microglia [Luna-Medina, R.; Cortes-Canteli, M.; Alonso, M.; Santos, A.; Martinez, A.; Perez-Castillo, A., Regulation of inflammatory response in neural cells in vitro by thiadiazolidinones derivatives through peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation. J. Biol. Chem. 2005, 280, 21453-21462]. Los cultivos primarios de microglia se obtienen a partir de corteza e hipocampo de ratas de 2 días de edad post-natal.

15

Tras diseccionar la corteza e hipocampo y limpiarlos de meninges se disgregan las células por trituración mecánica e incubación con 0.25% de tripsina/EDTA a 37°C durante 45 minutos. Se añade DMEM con 10% suero fetal para parar la digestión con tripsina y se termina de triturar el tejido mecánicamente. Se  
5 centrifuga a 800xg/5 min y el precipitado se lava 3 veces en EBSS; finalmente se resuspenden las células en DMEM más 10% suero fetal y se siembran a una densidad de  $0.5 \times 10^5$  células/cm<sup>2</sup>. Se incuban durante 10-12 días al cabo de los cuales se observa una monocapa de astrocitos sobre la que se adhieren ligeramente las células de microglia. Para aislar las células de microglia los  
10 frascos de cultivo se incuban en un agitador rotatorio a 37°C durante 4 horas a 250 rpm y el medio conteniendo la microglia se centrifuga a 1500xg/5 min. Las células de microglia se resuspenden en DMEM/10% FBS y se siembran a una densidad de  $2-4 \times 10^5$  células /cm<sup>2</sup>. Después de 1 hora de incubación, para permitir que se adhieran a la placa, se lavan con TD y se incuban en  
15 DMEM/10% FBS durante 24 horas a partir de las cuales se utilizan para los diversos experimentos. El grado de pureza de estos cultivos se determina por estudios de inmunocitoquímica con anticuerpos específicos para neuronas ( $\beta$ -tubulina y MAP2), astrocitos (GFAP), oligodendrocitos (CNPasa) y microglia (OX42).

20

Cultivos celulares de microglia se tratan con LPS (10  $\mu$ g/ ml) en ausencia y presencia de los diferentes compuestos. Los compuestos se añaden 1h antes que el estímulo inflamatorio. Posteriormente, se realizan las correspondientes medidas del efecto de los compuestos en la producción de NO (óxido nítrico)  
25 por la iNOS (sintasa del óxido nítrico inducible) como indicador de un daño neural debido a procesos inflamatorios [Kroncke K. D.; Fehsel K.; Kolb-Bachofen V., Nitric oxide: cytotoxicity versus cytoprotection--how, why, when, and where? *Nitric Oxide* **1997**, *1*, 107-120]. Para ello, después de 24 h de incubación se determina la cantidad de nitritos, uno de los productos de  
30 oxidación del NO. Para ello, se utiliza el método basado en la reacción de Griess]: 100  $\mu$ l de sobrenadante de los cultivos se mezclan con 100  $\mu$ l de reactivo de Griess en una placa de 96 pocillos incubándose durante 15 min a

temperatura ambiente. A continuación, se mide la absorbancia a 540 nm en un lector de microplacas. La cantidad de nitritos producido se determina utilizando una curva patrón de nitrito sódico (Figura 1).

## 5 **Medida del efecto neuroprotector de derivados de furano por producción de nitritos en cultivos primarios de astrogía**

Los cultivos primarios de astrogía se obtienen de la corteza y el hipocampo de ratas de 2 días de edad postnatal [Luna-Medina, R.; Cortes-Canteli, M.; Alonso, M.; Santos, A.; Martinez, A.; Perez-Castillo, A., Regulation of inflammatory response in neural cells in vitro by thiadiazolidinones derivatives through peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation. J. Biol. Chem. 2005, 280, 21453-21462].

Una vez aislados corteza e hipocampo se disgregan las células por trituración mecánica e incubación con 0.25% de tripsina/EDTA a 37°C durante 45 minutos. Se añade DMEM con 10% suero fetal para parar la digestión y se termina de triturar el tejido mecánicamente. Se centrifuga a 800xg/5 min y el precipitado se lava 3 veces en EBSS; finalmente se resuspenden las células en DMEM más 10% suero fetal y se siembran a una densidad de  $0.5 \times 10^5$  células/cm<sup>2</sup> en botes FLASK de 75cm<sup>2</sup>. Se incuban ahora a 37°C y 5% CO<sub>2</sub> durante 10-12 días, período tras el cual se aíslan las células astrogiales. Para ello se agitan los cultivos durante 16-18h a 250 rpm y se elimina el sobrenadante. Se lavan las placas varias veces con PBS 1X para eliminar los posibles restos. La astrogía, que se encuentra formando una monocapa en la base del bote de cultivo, se obtiene por incubación con 0.25% de tripsina/EDTA durante 5 minutos a 37°C. Tras levantar las células se centrifuga el medio a 1500xg/10min. Las células de astrogía se resuspenden en DMEM/10% FBS y se siembran a una densidad de  $2-4 \times 10^5$  células /cm<sup>2</sup> durante 24 horas, a partir de las cuales se utilizan para los diversos experimentos. Para determinar que el aislamiento de astrogía se ha realizado correctamente se determina el grado de pureza de los cultivos mediante un análisis inmunocitoquímico con

anticuerpos específicos para los distintos tipos celulares: neuronas ( $\beta$ -tubulina y MAP2), astrocitos (GFAP), oligodendrocitos (CNPasa) y microglia (OX42). Los cultivos celulares de astroglia se tratan con LPS (10  $\mu$ g/ml) en ausencia y presencia de los diferentes compuestos. Los compuestos se añaden 1h antes que el estímulo inflamatorio. Posteriormente, se realizan las correspondientes medidas del efecto de los compuestos en la producción de NO (óxido nítrico) por la iNOS (sintasa del óxido nítrico inducible) como indicador de un daño neural debido a procesos inflamatorios [Kroncke K. D.; Fehsel K.; Kolb-Bachofen V., Nitric oxide: cytotoxicity versus cytoprotection--how, why, when, and where? Nitric Oxide 1997, 1, 107-120]. Para ello, después de 24 h de incubación se determina la cantidad de nitritos, uno de los productos de oxidación del NO. Para ello, se utiliza el método basado en la reacción de Griess]: 100  $\mu$ l de sobrenadante de los cultivos se mezclan con 100  $\mu$ l de reactivo de Griess en una placa de 96 pocillos incubándose durante 15 min a temperatura ambiente. A continuación, se mide la absorbancia a 540 nm en un lector de microplacas. La cantidad de nitritos producido se determina utilizando una curva patrón de nitrito sódico (Figura 2).

#### 20 **Permeabilidad en el sistema nervioso central (SNC empleando membranas artificiales paralelas (PAMPA)**

La predicción de la permeabilidad de los diversos compuestos sobre el sistema nervioso central (SNC), paso de la barrera hematoencefálica, fue determinada empleando la metodología de membranas artificiales paralelas (PAMPA) [Di, L.; kerns, E. H.; Fan, K.; McConnell, O. J.; Carter, G. T. "High throughput artificial membrane permeability assay for blood-brain barrier" *Eur. J. Med. Chem.*, 2003, 38 (3), 223-232]. Los compuestos comerciales de referencia, el tampón fosfato a pH=7.4 (PBS), Etanol y dodecano fueron obtenidos de las casas comerciales Sigma, Acros organics, Merck, Aldrich y Fluka, respectivamente. El lípido de cerebro porcino (referencia catálogo 141101) fue adquirido en Avanti Polar Lipids. Tanto la placa donadora de 96 pocillos (Multiscreen® IP Sterile Plate membrana PDVF, tamaño de poro 0.45  $\mu$ m, referencia catálogo

MAIPS4510) como la placa de 96 pocillos aceptora (Multiscreen®, referencia catálogo MAMCS9610) fueron adquiridas en Millipore. Con el fin de filtrar las muestras se emplearon los filtros de membrana PDVF (30 mm de diámetro, tamaño del poro 0.45  $\mu\text{m}$ ) de la casa comercial Symta. El equipo empleado para realizar las medidas de absorbancia de ultravioleta en placas de 96 pocillos fue un Thermoscientific Multiskan spectrum.

Se seleccionaron diez compuestos de referencia, cuyo paso de barrera hematoencefalica es conocido y público, con el fin de validar el experimento. Se tomaron distintas cantidades de los mismos [(3-5 mg de Cafeína, Enoxacino, Hidrocortisona, Desipramina, Ofloxacino, Piroxicam, Testosterona), (12 mg de Promazina) y 25 mg de Verapamilo y Atenolol] los cuales fueron disueltos en etanol (1000  $\mu\text{L}$ ). Se tomaron 100 microlitros de estas disoluciones y se añadieron 1400  $\mu\text{L}$  de EtOH y 3500  $\mu\text{L}$  de tampón fosfato PBS (pH=7.4) buffer, con el fin de alcanzar una concentración final de EtOH del 30% en la disolución. Se filtraron las disoluciones. Posteriormente, se añadieron 180  $\mu\text{L}$  de una disolución de PBS/EtOH (70/30) a cada pocillo de la placa aceptora. La placa donadora fue impregnada con 4  $\mu\text{L}$  de una disolución del lípido de cerebro porcino disuelto en dodecano (20 mg  $\text{mL}^{-1}$ ). Una vez transcurridos 5 minutos, se añadieron 180  $\mu\text{L}$  de disolución de cada compuesto sobre esta placa. De los compuestos a evaluar su penetración en el sistema nervioso central, se tomaron entre 1-2 mg y se disolvieron en 1500  $\mu\text{L}$  de EtOH y 3500  $\mu\text{L}$  de tampón fosfato PBS (pH=7.4) buffer, se filtraron y se añadieron a la placa donadora de 96 pocillos. A continuación la placa donadora se puso sobre la aceptora formando una especie de "sandwich" y se dejaron incubando durante 2h y 30 min a 25 °C. Los compuestos por transporte pasivo irán pasando de la placa donadora a través del lípido de cerebro porcino a la placa aceptora. Transcurridas las 2h y 30 min, se retira cuidadosamente la placa donadora. La concentración y absorbancia tanto de los compuestos comerciales como los derivados sintetizados que se evaluaron en las placas aceptoras y donadoras fueron determinadas empleando un lector de absorbancia de UV. Cada muestra fue analizada de 3 a 5 longitudes de onda, en 3 pocillos y en 3 experimentos independientes como mínimo. Los resultados son la media de las



medidas [desviación estándar (SD)] de los distintos experimentos realizados. Se utilizaron 10 compuestos comerciales de referencia cuya penetración en el sistema nervioso central es conocida, en cada experimento con el fin de validar el método. Se encontró una buena correlación entre los valores de permeabilidad ( $Pe$ ) experimentales y los descritos,  $Pe$  (exptl) = 1.1512 (bibl) - 0.8973 ( $R^2 = 0.977$ ) (Figura 3). A partir de esta ecuación y siguiendo el patrón descrito en la bibliografía [Crivori, P.; Cruciani, G.; Testa, B. "Predicting Blood-Brain Barrier Permeation from Three-Dimensional Molecular Structure." *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 2204-2216] para la predicción de permeabilidad de la barrera hematoencefálica, los compuestos se pueden clasificar como permeables al sistema nervioso central (SNC) cuando presentan una permeabilidad  $> 3.71 \times 10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$ . Los resultados se encuentran recogidos en Tabla 3, donde puede verse como algunos de los compuestos evaluados son capaces de penetrar la barrera hematoencefálica.

15

| Compuesto      | Bibl. | $Pe$ ( $10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$ ) <sup>a</sup> | Predicción |
|----------------|-------|---|------------|
| Atenolol       | 0.8   | $0.3 \pm 0.1$                                     |            |
| Cafeína        | 1.3   | $0.8 \pm 0.4$                                     |            |
| Desipramina    | 12    | $11.7 \pm 0.1$                                    |            |
| Enoxacino      | 0.9   | $0.4 \pm 0.3$                                     |            |
| Hidrocortisona | 1.9   | $0.5 \pm 0.2$                                     |            |
| Ofloxacino     | 0.8   | $0.4 \pm 0.4$                                     |            |
| Piroxicam      | 2.5   | $0.5 \pm 0.3$                                     |            |
| Promazina      | 8.8   | $11.9 \pm 0.9$                                    |            |
| Testosterona   | 17    | $18.7 \pm 0.4$                                    |            |
| Verapamilo     | 16    | $17.2 \pm 1.2$                                    |            |
| MR 1.51        |       | $8.1 \pm 0.1$                                     | SNC +      |
| MR 2.36        |       | $9.4 \pm 0.4$                                     | SNC +      |

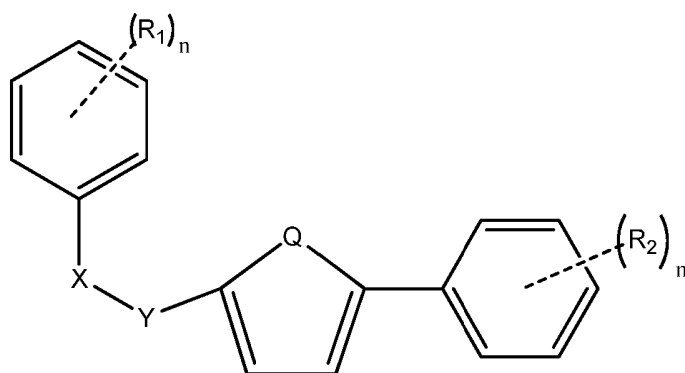
35 *PBS:EtOH (70:30) empleado como disolvente. <sup>a</sup> Media de datos  $\pm$  desviación estándar, de al menos 3 experimentos independientes.*

**Tabla 3.** Permeabilidad ( $Pe$   $10^{-6}$   $\text{cm s}^{-1}$ ) en el experimento PAMPA-Barrera hematoencefálica para 10 compuestos comerciales, empleados para la validación del experimento, y distintos derivados sintetizados con su correspondiente predicción de penetración en el sistema nervioso central (SNC).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I), o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo

5



(I)

10 donde

cada  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir, un grupo halógeno, un grupo haloalquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir, un grupo nitro, un grupo  $-OR_3$  en donde  $R_3$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir o un grupo  $-NR_4R_5$  donde  $R_4$  y  $R_5$  son iguales o diferentes y se selecciona independientemente entre H o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_5$ ;

X se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$ , un grupo  $-NR_6-$  o un grupo  $-R_7-X'$ , donde  $R_6$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$  sustituido o sin sustituir, donde  $R_7$  se selecciona entre un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir o un grupo alquenilo  $C_2$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir y  $X'$  se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$  o un grupo  $-NR_6-$ ;

Y se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$  un grupo  $-NR_6-$  o un grupo  $Y'-R_8-$ , donde  $Y'$  se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo

-C=S, -O-, un grupo -NR<sub>6</sub>- y R<sub>8</sub> se selecciona entre un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir o un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir;

Q se selecciona entre -O-, -S-, o -NR<sub>9</sub>, donde R<sub>9</sub> se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido o sin sustituir.

5 n y m son iguales o diferentes y seleccionan independientemente entre un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4 y 5

con la condición de que los siguientes compuestos:

- (5-(2,4-diclorofenil)furan-2-il)metil-3,4,5-trietoxibenzoato.
  - 10 - (5-(2,3-diclorofenil)furan-2-il)metil-3,4,5-trietoxibenzoato
  - (5-(2-metil-4-nitrofenil)furan-2-il)metil-3,4,5-trietoxibenzoato
  - (5-(3-cloro-4-metoxifenil)furan-2-il)metil-3,4,5-trietoxibenzoato
  - N-((5-(4-bromofenil)furan-2-il)metil)-3,4,5-trietoxibenzamida
  - (5-(2,3-diclorofenil)furan-2-il)metil-3,4,5-trimetoxibenzoato
  - 15 - (5-(3-cloro-4-metoxifenil)furan-2-il)metil-3,4,5-trimetoxibenzoato
  - N-((5-(4-fluorofenil)furan-2-il)metil)-3,4,5-trimetoxibenzamida
  - N-((5-(2,4-diclorofenil)furan-2-il)metil)-3,4,5-trimetoxibenzamida
  - N-((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)-3,4,5-trimetoxibenzamida
  - N-((5-(4-bromofenil)furan-2-il)metil)-3,4,5-trimetoxibenzamida
  - 20 - N-((5-(4-bromofenil)furan-2-il)metil)-3,4,5-trimetoxi-2-nitrobenzamida
  - 3,4,5-trimetoxi-N-((5-feniltiofen-2-il)metil)benzamida
  - 5-(2-fluorofenil)-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-2-furanocarboxamida
  - 5-(2-fluorofenil)-N-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-2-furanocarboxamida
  - 5-(2-fluorofenil)-N-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-2-tiofenocarboxamida
  - 25 - 5-(4-clorofenil)-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-2-tiofenocarboxamida
  - 5-(2-clorofenil)-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-2-furanocarboxamida
- no estén incluidos en la fórmula (I).

2. Un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, donde cada  
 30 R<sub>1</sub> es igual o diferente y se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo -OR<sub>3</sub> en donde R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir.

3. Un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde n es 3.
4. Un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde cada R<sub>2</sub> es igual o diferente y se selecciona independientemente entre hidrógeno, un grupo nitro, un grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> sustituido o sin sustituir, cloro, fluor, bromo o un grupo -OR<sub>3</sub> en donde R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir.
5. Un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde m es un número entero seleccionado entre 1 y 2.
6. Un compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 1, seleccionado de la siguiente lista:
- 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo
  - 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-(4-metilfenil)-2-furilmetilo
  - 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-fenil-2-furilmetilo
  - 3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo
  - 3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetilo
  - 5-(2,4-diclorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-(4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-(2-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-(3-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-(4-metoxifenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-(4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo
  - 5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo

- 5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo
- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo
- N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-trifluorometilfenil)-2-furamida
- N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furamida
- 5 -N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furamida
- 5-fenil-2-tiofenocarboxilato de 3,4,5-trimetoxibencilo

o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo.

- 10 7. Un compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 1, seleccionado de la siguiente lista:

- 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo
- 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-(4-metilfenil)-2-furilmetilo
- 15 -3,4,5-trietoxibenzoato de 5-fenil-2-furilmetilo
- 3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo
- 3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetilo
- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 5-(4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 20 -5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 5-(2-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 25 -5-(3-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 5-(4-metoxifenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 5-(4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo
- 5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo
- 5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo
- 30 -5-(2,4-diclorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo
- N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-trifluorometilfenil)-2-furamida
- N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furamida

-5-fenil-2-tiofenocarboxilato de 3,4,5-trimetoxibencilo

o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo.

5 8. Un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, seleccionado de la siguiente lista:

-3,4,5-trietoxibenzoato de 5-fenil-2-furilmetilo

-3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo

10 -5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo

-5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo

-5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo

-5-(2-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo

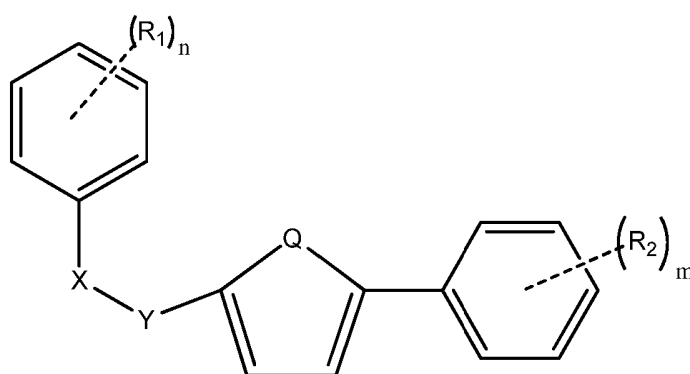
-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furamida

15

o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo

20



(I)

25 donde

5 cada  $R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir, un grupo halógeno, un grupo haloalquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir, un grupo nitro, un grupo  $-OR_3$  en donde  $R_3$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir o un grupo  $-NR_4R_5$  donde  $R_4$  y  $R_5$  son iguales o diferentes y se selecciona independientemente entre H o un grupo alquilo  $C_1-C_5$ ;

10 X se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$ , un grupo  $-NR_6-$  o un grupo  $-R_7-X'$ , donde  $R_6$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_3$  sustituido o sin sustituir, donde  $R_7$  se selecciona entre un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir o un grupo alquenilo  $C_2-C_4$  sustituido o sin sustituir y  $X'$  se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$  o un grupo  $-NR_6-$ ;

15 Y se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$  un grupo  $-NR_6-$  o un grupo  $Y'-R_8-$ , donde  $Y'$  se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$ , un grupo  $-NR_6-$  y  $R_8$  se selecciona entre un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir o un grupo alquenilo  $C_2-C_4$  sustituido o sin sustituir;

20 Q se selecciona entre  $-O-$ ,  $-S-$ , o  $-NR_9$ , donde  $R_9$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_3$  sustituido o sin sustituir.

n y m son iguales o diferentes y seleccionan independientemente entre un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4 y 5

25 y al menos un transportador, adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, donde cada  $R_1$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo  $-OR_3$  en donde  $R_3$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir.

30 11. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10, donde n es 3.



12. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde cada  $R_2$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre hidrógeno, un grupo haloalquilo  $C_1-C_4$ , un grupo nitro, un grupo alquilo  $C_1-C_2$  sustituido o sin sustituir, cloro, fluor, bromo o un grupo  $-OR_3$  en donde  $R_3$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir.
13. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, donde  $m$  es un número entero seleccionado entre 1 y 2.
14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, donde el compuesto de fórmula general (I) se selecciona de la siguiente lista:
- 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo
  - 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-(4-metilfenil)-2-furilmetilo
  - 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-fenil-2-furilmetilo
  - 3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo
  - 3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetilo
  - 5-(2,4-diclorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo (
  - 5-(4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-(2-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-(3-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-(4-metoxifenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-(4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo
  - 5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo
  - 5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo
  - 5-(2,4-diclorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo
  - N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-trifluorometilfenil)-2-furamida
  - N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furamida

-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furamida  
-5-fenil-2-tiofenocarboxilato de 3,4,5-trimetoxibencilo

15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, donde el  
5 compuesto de fórmula general (I), se selecciona de la siguiente lista:

- 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo
- 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-(4-metilfenil)-2-furilmetilo
- 3,4,5-trietoxibenzoato de 5-fenil-2-furilmetilo
- 10 -3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo
- 3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetilo
- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 5-(4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 15 -5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 5-(2-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 5-(3-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 20 -5-(4-metoxifenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 5-(4-metilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo
- 5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo
- 5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo
- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trietoxibencilo
- 25 -N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-trifluorometilfenil)-2-furamida
- N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furamida
- 5-fenil-2-tiofenocarboxilato de 3,4,5-trimetoxibencilo

16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, donde el  
30 compuesto de fórmula general (I) se selecciona de la siguiente lista:

-3,4,5-trietoxibenzoato de 5-fenil-2-furilmetilo

- 3,4,5-trimetoxibenzoato de 5-(4-nitrofenil)-2-furilmetilo
- 5-fenil-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 5-(4-nitrofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 5-(2-nitro-4-clorofenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- 5 -5-(2-trifluorometilfenil)-2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
- N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-(2-nitro-4-metilfenil)-2-furamida

17. Uso de un compuesto de fórmula general (I), o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 9 a  
10 16, para la elaboración de un medicamento.

18. Uso del compuesto de fórmula general (I), o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 9 a  
15 16 para la elaboración de un medicamento. para el tratamiento y/o profilaxis de patologías inflamatorias, autoinmunes, neurodegenerativas, neurológicas y/o alteraciones del movimiento.

19. Uso de un compuesto de fórmula general (I), o un tautómero sal, solvato o prodroga del mismo, según la reivindicación 18, para la elaboración de un  
20 medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de patologías inflamatorias y/o autoinmunes.

20. Uso de compuesto de fórmula general (I), o un tautómero sal, solvato o prodroga del mismo, según la reivindicación 19, para la elaboración de un  
25 medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de patologías inflamatorias y/o autoinmunes, donde la patología inflamatoria o autoinmune es una patología seleccionada de la siguiente lista: enfermedad inflamatoria intestinal, patologías articulares inflamatorias, dermatitis atópicas y otras patologías dermatológicas inflamatorias, neuritis, encefalitis, encefalomiелitis y patologías inflamatorias que  
30 afectan al sistema nervioso central como la esclerosis múltiple, o periférico, miositis, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades infecciosas que cursan con inflamación,

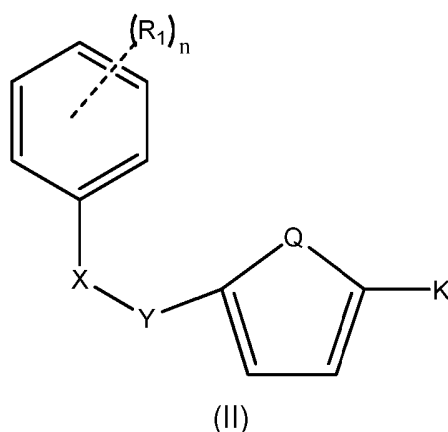
reacciones de rechazo de huésped contra injerto, inflamación asociada a la lesión medular, conjuntivitis y oculopatías inflamatorias, otitis y mucositis.

5 21. Uso de un compuesto de fórmula general (I), o un tautómero sal, solvato o prodroga del mismo, según la reivindicación 18, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de patologías neurodegenerativas y/o neurológicas.

10 22. Uso de un compuesto de fórmula general (I), o un tautómero sal, solvato o prodroga del mismo, según la reivindicación 21, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de patologías neurodegenerativas y/o neurológicas donde la patología neurodegenerativa y/o neurológica es una patología seleccionada de la siguiente lista: enfermedad de  
15 Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefálicos, distonias, síndrome de Tourette's, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas y trastornos de déficit de atención con hiperactividad.

20 23. Uso de un compuesto de fórmula general (I), o un tautómero sal, solvato o prodroga del mismo, según la reivindicación 18, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de patologías que cursan con alteraciones del movimiento.

25 24. Un compuesto de fórmula general (II) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo:



donde

- 5 cada  $R_1$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir, un grupo halógeno, un grupo haloalquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir, un grupo nitro, un grupo  $-OR_3$  en donde  $R_3$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir o un grupo  $-NR_4R_5$  donde  $R_4$  y  $R_5$  son iguales o  
 10 diferentes y se selecciona independientemente entre H o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_5$ ;

X se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$ , un grupo  $-NR_6-$  o un grupo  $-R_7-X'$ , donde  $R_6$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$  sustituido o sin sustituir, donde  $R_7$  se selecciona entre un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir o un grupo alqueno  $C_2$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir y  $X'$  se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$  o un grupo  $-NR_6-$ ;

Y se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$  un grupo  $-NR_6-$  o un grupo  $Y'-R_8-$ , donde  $Y'$  se selecciona entre un grupo  $-C=O$ , un grupo  $-C=S$ ,  $-O-$ , un grupo  $-NR_6-$  y  $R_8$  se selecciona entre un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir o un grupo alqueno  $C_2$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir;

Q se selecciona entre  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH$ , o  $-NR_9$ , donde  $R_9$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$  sustituido o sin sustituir.

K se selecciona entre un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir, hidrógeno o un halógeno. Si el grupo alquilo está sustituido, será por al menos un grupo hidroxilo.

n es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4 y 5

25. Un compuesto de fórmula general (II) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo, según la reivindicación 24, donde cada  $R_1$  es igual o diferente y se selecciona independientemente entre hidrógeno, un grupo halógeno o un grupo  $-OR_3$  en donde  $R_3$  se selecciona entre hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir.
26. Un compuesto de fórmula general (II) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 24 ó 25, donde n es 3.
27. Un compuesto de fórmula general (II) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, donde K es hidrógeno
28. Un compuesto de fórmula general (II) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, donde K es un halógeno.
29. Un compuesto de fórmula general (II) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, donde K es un grupo alquilo sustituido.
30. Un compuesto de fórmula general (II) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo, según la reivindicación 24, que se selecciona de la siguiente lista:
- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetanol
  - 2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - 5-bromo-2-tiofenocarboxilato de 3,4,5-trimetoxibencilo
  - N-(3,4,5-trimetoxibencil)-5-bromo-2-tiofenocarboxamida

31. Un compuesto de fórmula general (II) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo, según la reivindicación 24, que se selecciona de la siguiente lista:

- 5
- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetanol
  - 2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo

32. Un compuesto de fórmula general (II) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo, según la reivindicación 24 el cual es el 5-(2,4-diclorofenil)-  
10 2-furilmetanol.

33. Una composición farmacéutica que comprende al compuesto de fórmula general (II) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 32 y al menos un transportador, adyuvante y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.  
15

34. Uso del compuesto de fórmula (II) o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo, como se define en la reivindicación 24, seleccionado de la siguiente lista:

- 20
- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetanol
  - 2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo

para la elaboración de un medicamento.

25

35. Uso del compuesto de fórmula general (II), o un tautómero, sal, solvato o prodroga del mismo, como se define en la reivindicación 24, seleccionado de la siguiente lista:

- 30
- 5-(2,4-diclorofenil)-2-furilmetanol
  - 2-furoato de 3,4,5-trimetoxibencilo

para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de patologías inflamatorias, autoinmunes, neurodegenerativas, neurológicas y/o alteraciones del movimiento.

- 5 36. Uso de un compuesto de fórmula general (II), o un tautómero sal, solvato o prodroga del mismo, según la reivindicación 35, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de patologías inflamatorias y/o autoinmunes.
- 10 37. Uso de compuesto de fórmula general (II), o un tautómero sal, solvato o prodroga del mismo, según la reivindicación 36, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de patologías inflamatorias y/o autoinmunes, donde la patología inflamatoria o autoinmune es una patología seleccionada de la siguiente lista: enfermedad inflamatoria intestinal, patologías articulares inflamatorias, dermatitis atópicas y otras patologías dermatológicas inflamatorias, neuritis, encefalitis, encefalomiелitis y patologías inflamatorias que afectan al sistema nervioso central como la esclerosis múltiple, o periférico, miositis, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades infecciosas que cursan con inflamación,
- 15 20 reacciones de rechazo de huésped contra injerto, inflamación asociada a la lesión medular, conjuntivitis y oculopatías inflamatorias, otitis y mucositis.
- 25 38. Uso de un compuesto de fórmula general (II), o un tautómero sal, solvato o prodroga del mismo, según la reivindicación 35, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de patologías neurodegenerativas y/o neurológicas.
- 30 39. Uso de un compuesto de fórmula general (II), o un tautómero sal, solvato o prodroga del mismo, según la reivindicación 38, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de patologías neurodegenerativas y/o neurológicas donde la patología neurodegenerativa y/o neurológica es una patología seleccionada de la siguiente lista: enfermedad de



Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefálicos, distonias, síndrome de Tourette's, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas y trastornos de déficit de atención con hiperactividad.

5

40. Uso de un compuesto de fórmula general (II), o un tautómero sal, solvato o prodroga del mismo, según la reivindicación 35, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de patologías que cursan con alteraciones del movimiento.

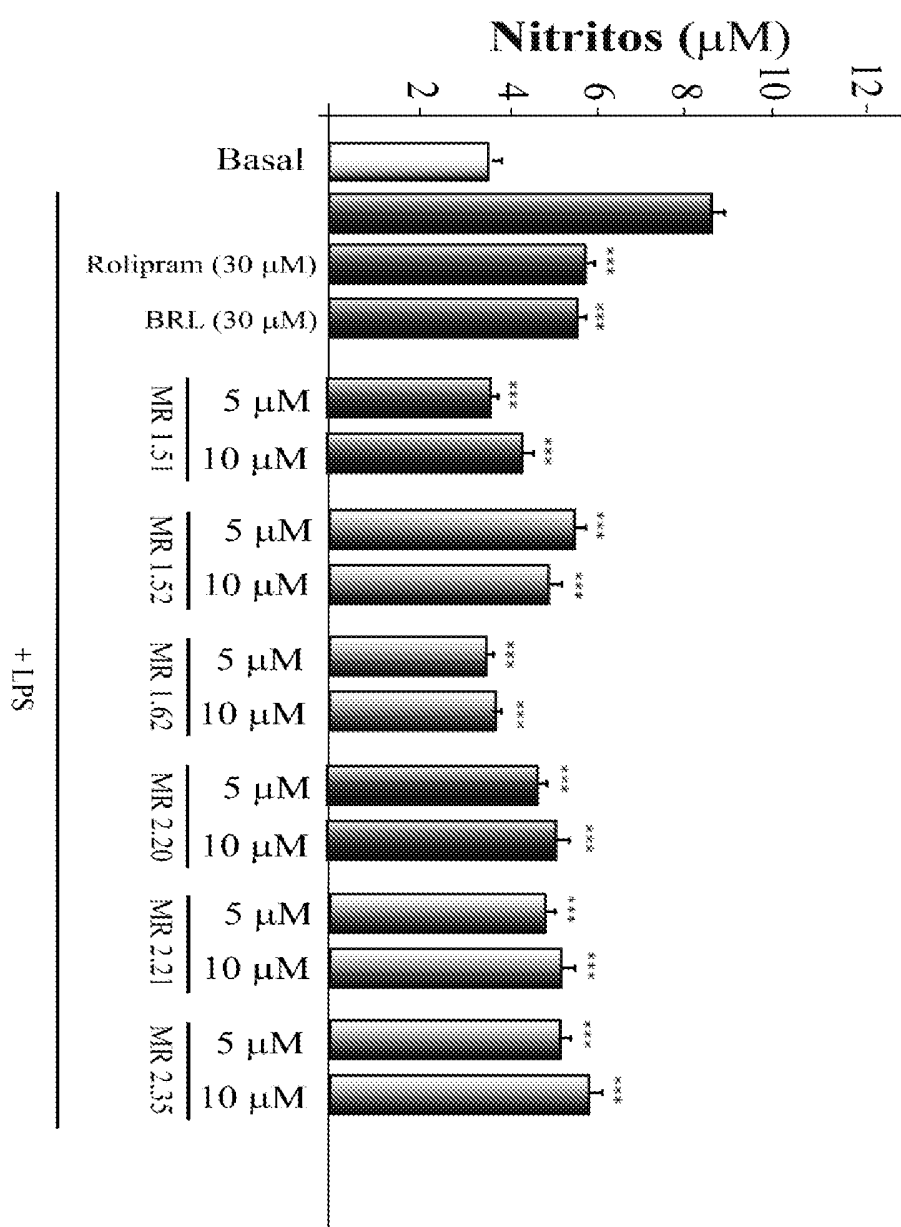


FIG. 1A

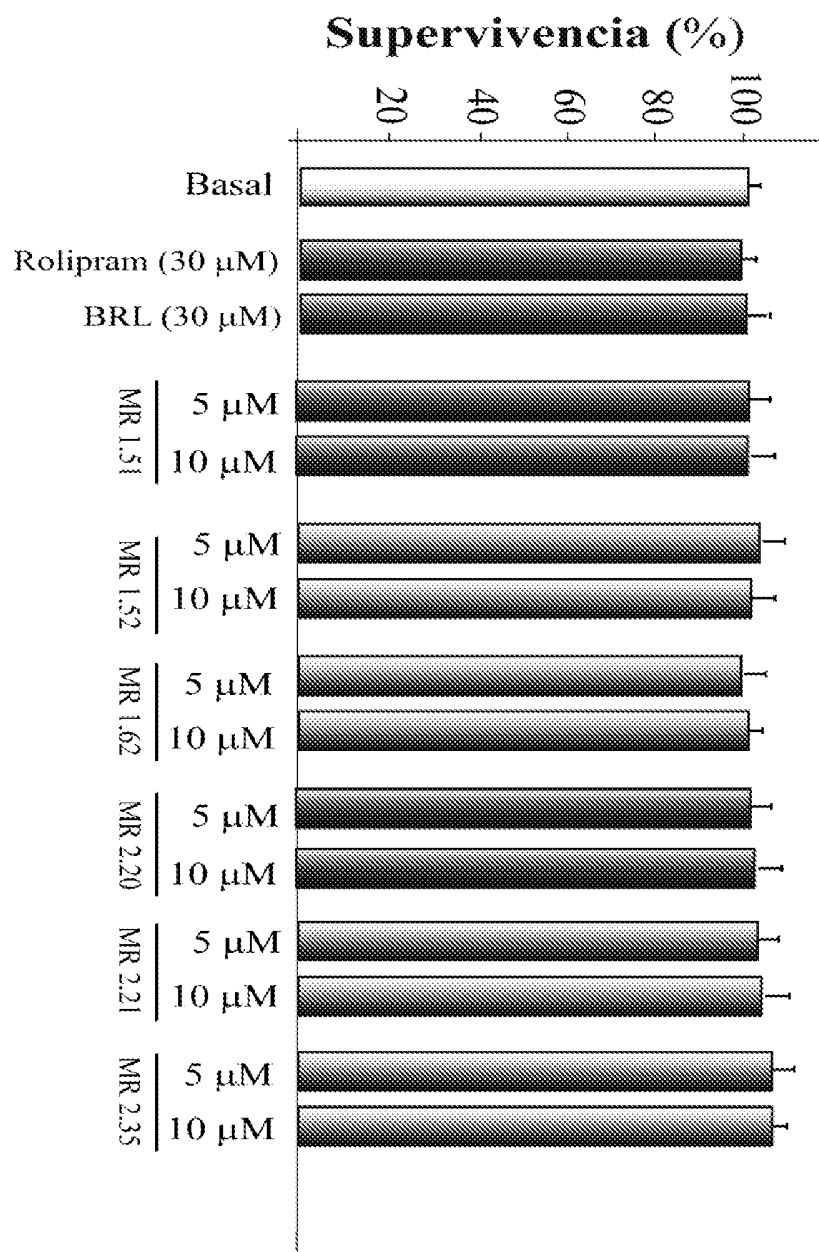


FIG. 1B

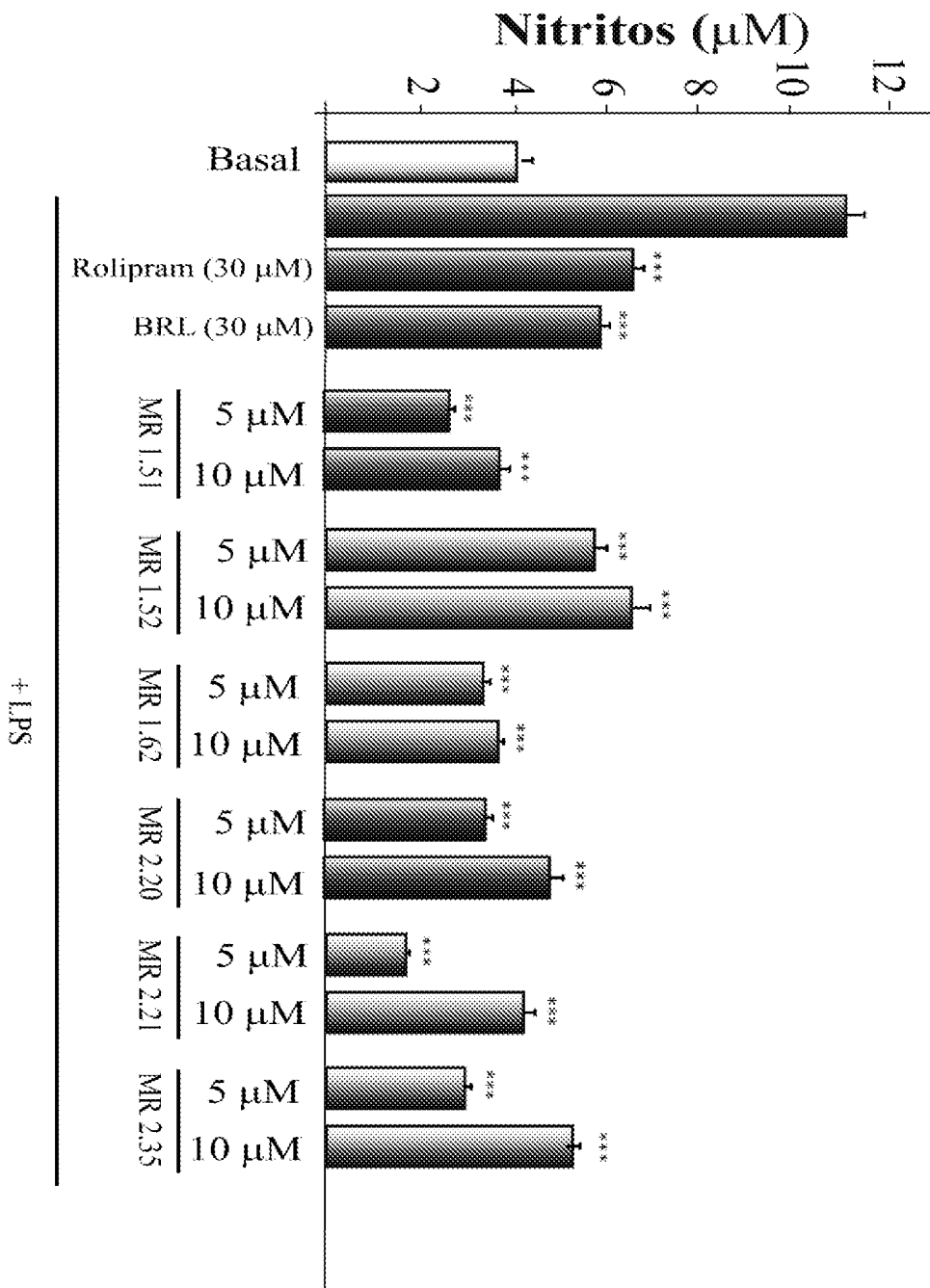


FIG. 2A

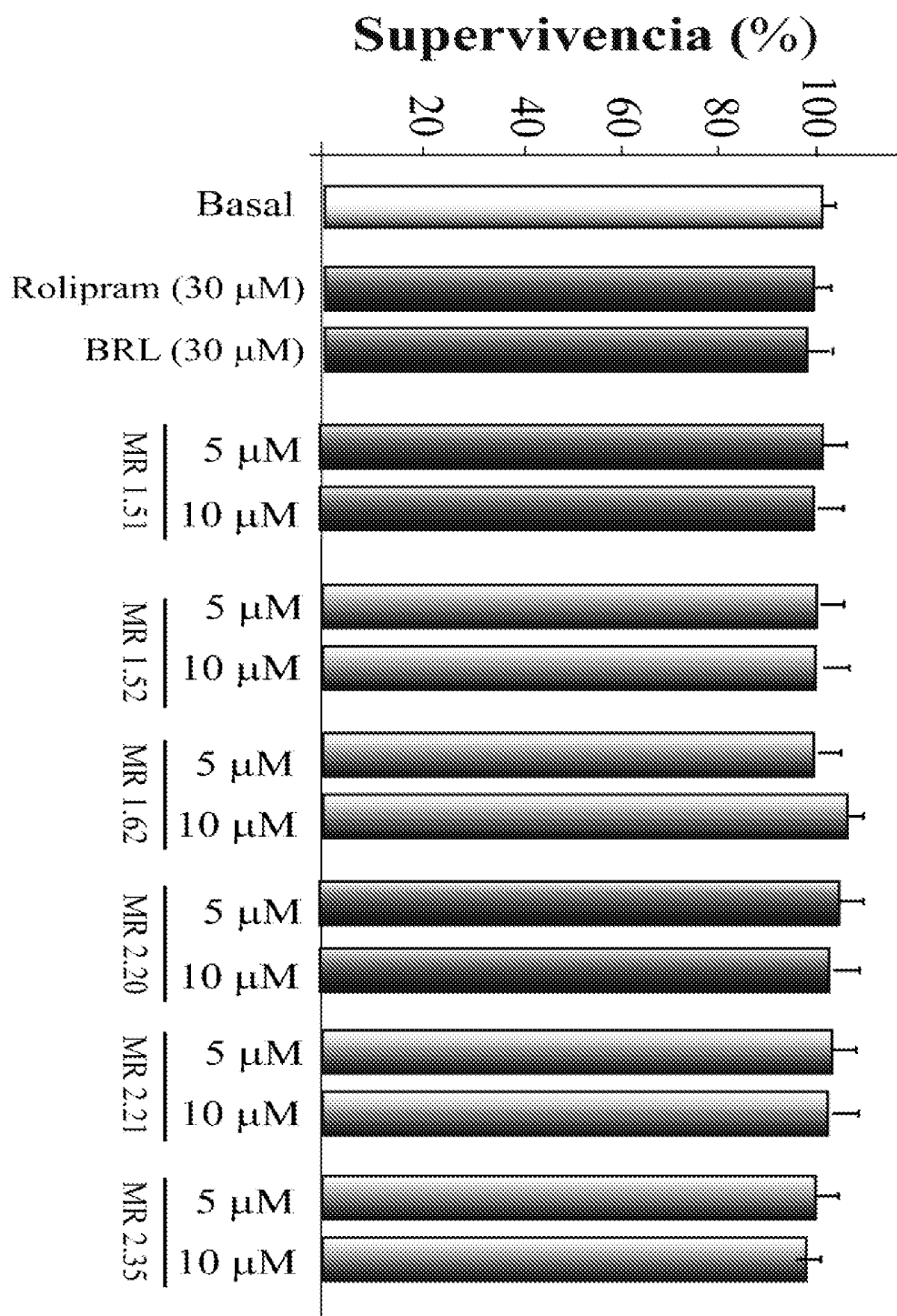


FIG. 2B

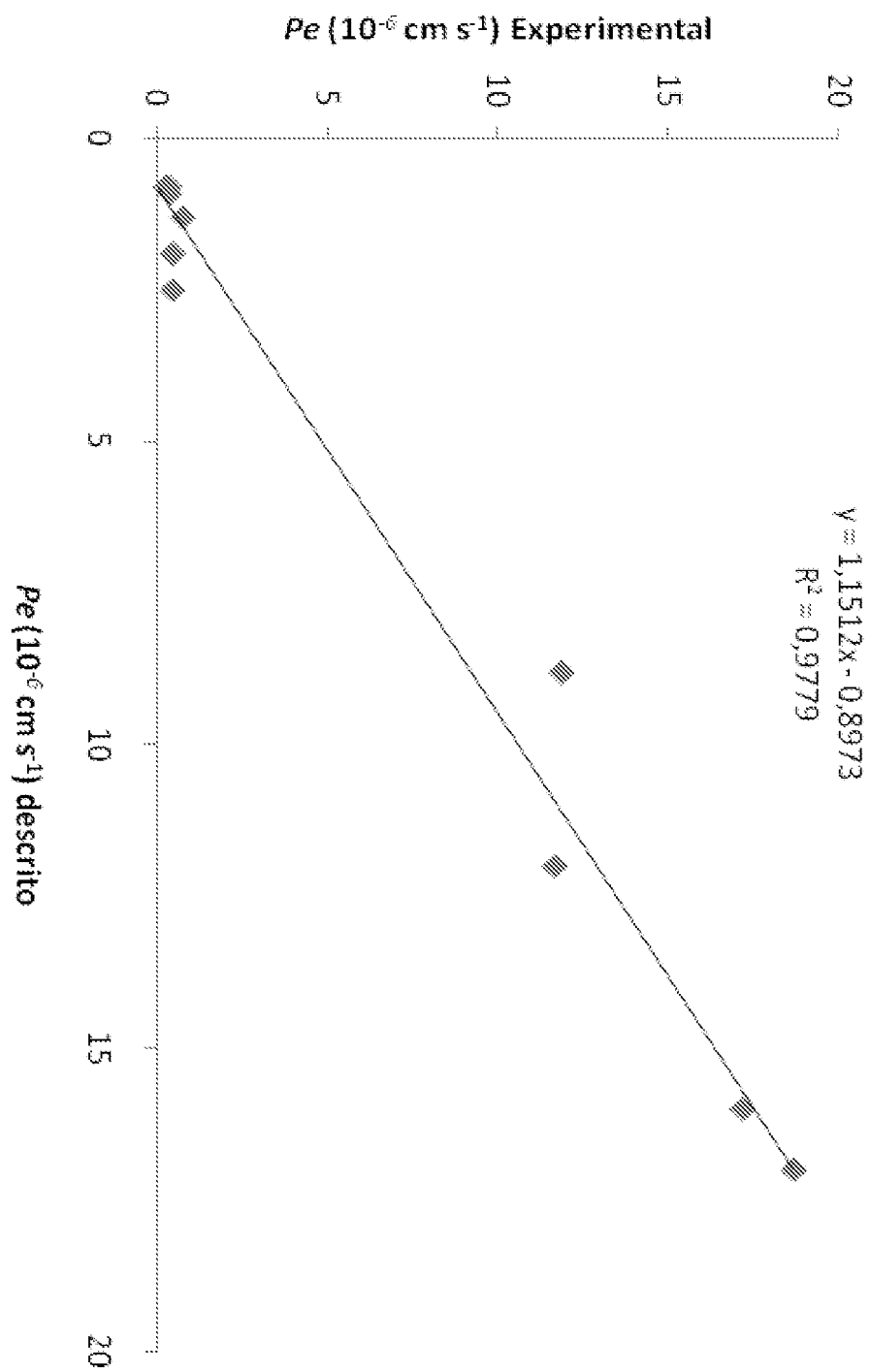
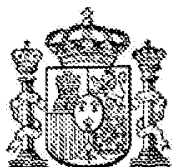


FIG. 3



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201130712

22 Fecha de presentación de la solicitud: 04.05.2011

32 Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | 56 Documentos citados  | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|--|----------------------------|
| A         | Base de Datos CAS en STN (Chemical Abstracts Service), nº de acceso 2008:1221172, octubre 2008 & C GIL et al, Expert Opinion on Therapeutic Patents 2008, vol 18 nº 10, págs 1127-1139. "PDE7 inhibitors as new drugs for neurological and inflammatory disorders", resumen. | 1-40                       |
| A         | WO 2010002209 A2 (AMOREPACIFIC CORP) 07.01.2010, resumen; reivindicación 1; ejemplos 60-126.   | 1,24                       |

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
10.09.2012

Examinador  
M. P. Fernández Fernández

Página  
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D307/42** (2006.01)

**C07D307/52** (2006.01)

**C07D307/68** (2006.01)

**A61K31/341** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY



Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 10.09.2012

**Declaración**

**Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)**

Reivindicaciones 1-40  
Reivindicaciones

SI  
NO

**Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)**

Reivindicaciones 1-40  
Reivindicaciones

SI  
NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación  | Fecha Publicación |
|-----------|--|-------------------|
| D01       | Base de Datos CAS en STN (Chemical Abstracts Service), nº de acceso 2008:1221172, octubre 2008 & C GIL et al, Expert Opinion on Therapeutic Patents 2008, vol 18 nº 10, págs 1127-1139. "PDE7 inhibitors as new drugs for neurological and inflammatory disorders", resumen. | 2008              |
| D02       | WO 201002209 A2 (AMOREPACIFIC CORP)  | 07.01.2010        |

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La solicitud se refiere a los compuestos de las reivindicaciones 1 y 24, concretamente a los compuestos de las reivindicaciones 2-8 y 25-32 como inhibidores de PDE 7, a las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos (reivindicaciones 9-16 y 33) y al uso de los compuestos para elaborar medicamentos para el tratamiento de patologías neurodegenerativas, neurológicas, autoinmunes e inflamatorias (reivindicaciones 17-23 y 34-40).

El documento D1 divulga la utilidad de los inhibidores de PDE 7 en el tratamiento de enfermedades neurológicas e inflamatorias, el documento D2 divulga compuestos (ver ejemplos 60 y siguientes) como antagonistas del receptor VR1 (vanilloid receptor 1) con estructuras próximas a los de la solicitud. Los compuestos descritos en la solicitud no se han encontrado divulgados en el estado de la técnica, luego son nuevos. Por otra parte se consideran inventivos pues no se han encontrado supuestos que sugieran su actividad farmacológica.

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 1-40 de la solicitud cumplen los requisitos de novedad y actividad inventiva, según lo establecido en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.