



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 345 438**

51 Int. Cl.:  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**C07D 333/40** (2006.01)  
**C07D 333/00** (2006.01)  
**C07D 211/00** (2006.01)  
**C07D 223/00** (2006.01)  
**C07D 317/00** (2006.01)  
**C07D 319/00** (2006.01)  
**C07D 309/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03767343 .1**  
96 Fecha de presentación : **09.12.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1569929**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.09.2005**

54 Título: **Compuestos y métodos para el tratamiento o prevención de infecciones por *Flavivirus*.**

30 Prioridad: **10.12.2002 US 431964 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.09.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.09.2010**

73 Titular/es: **Virochem Pharma Inc.**  
**275 Armand-Frappier Blvd.**  
**Laval, Québec H7V 4A7, CA**

72 Inventor/es: **Chan Chun Kong, Laval;**  
**Das, Sanjoy, Kumar;**  
**Nguyen-Ba, Nghe;**  
**Halab, Liliane;**  
**Hamelin, Bettina;**  
**Pereira, Oswy, Z.;**  
**Poisson, Carl;**  
**Proulx, Mélanie;**  
**Reddy, Thumkunta, Jagadeeswar y**  
**Zhang, Ming-Qiang**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 345 438 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos y métodos para el tratamiento o prevención de infecciones por *Flavivirus*.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos y a un método para el tratamiento o prevención de infecciones por *Flavivirus* usando nuevos compuestos.

10 **Antecedentes de la invención**

La hepatitis es una enfermedad que aparece en todo el mundo. Generalmente es de naturaleza vírica, aunque existen otras causa conocidas. La hepatitis vírica es, con mucho, la forma más común de hepatitis. Aproximadamente 750.000 americanos se ven afectados por hepatitis cada año, y, de ellos, más de 150.000 están infectados con el virus de la hepatitis C ("VHC").

El VHC es un virus de ARN de cadena positiva que pertenece a la familia *Flaviviridae* y tiene una relación muy estrecha con los pestivirus que incluyen el virus de la peste porcina clásica y el virus de la diarrea vírica bovina (BVDV). Se cree que el VHC se replica por la producción de un molde de ARN de cadena negativa complementaria. Debido a la falta de un sistema de replicación en cultivo eficaz para el virus, las partículas del VHC se aislaron de plasma humano combinado y se mostró, por microscopía electrónica, que tienen un diámetro de aproximadamente 50-60 nm. El genoma del VHC es un ARN monocatenario, de sentido positivo, de aproximadamente 9.600 pb, que codifica una poliproteína de 3009-3030 aminoácidos, que se escinde co y post-traduccionalmente mediante proteinasas celulares y dos proteinasas víricas en proteínas víricas maduras (centro, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). Se cree que las proteínas estructurales, E1 y E2, las glucoproteínas principales, están incluidas en una cubierta lipídica vírica y forman heterodímeros estables. También se cree que la proteína central estructural interacciona con el genoma de ARN vírico para formar la nucleocápside. Las proteínas no estructurales, denominadas NS2 a NS5, incluyen proteínas con funciones enzimáticas, implicadas en la replicación del virus y el procesamiento de proteínas, que incluyen una polimerasa, proteasa y helicasa.

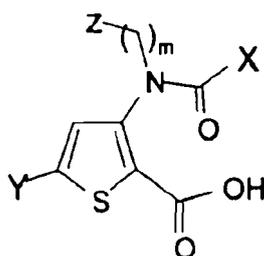
La fuente principal de contaminación con VHC es la sangre. La magnitud de la infección por VHC como un problema sanitario se ilustra por la prevalencia entre grupos de alto riesgo. Por ejemplo, del 60% al 90% de los hemofílicos y más del 80% de los adictos a drogas intravenosas en países occidentales están infectados de manera crónica por VHC. Para adictos a drogas intravenosas, la prevalencia varía desde alrededor de 28% hasta el 70%, dependiendo de la población estudiada. La proporción de nuevas infecciones por VHC asociadas con post-transfusión se ha reducido de forma notable últimamente debido a avances en herramientas de diagnóstico usadas para seleccionar donantes de sangre.

El único tratamiento disponible actualmente para la infección por VHC es el interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). Sin embargo, según diferentes estudios clínicos, sólo el 70% de los pacientes tratados normalizan los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) en el suero y, después de la retirada del IFN, el 35% al 45% de estos pacientes que responden recaen. En general, sólo el 20% al 25% de los pacientes tienen respuestas a largo plazo a IFN. Los estudios clínicos han mostrado que el tratamiento de combinación con IFN y ribavirina (RIBA) da como resultado una respuesta clínica mayor que la proporcionada por el IFN en solitario. Los diferentes genotipos de VHC responden de manera diferente a la terapia con IFN; el genotipo 1b es más resistente a la terapia con IFN que el tipo 2 y 3.

Por lo tanto, existe una gran necesidad de desarrollar agentes antivíricos.

50 **Sumario de la invención**

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula:



## ES 2 345 438 T3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que;

5 Z es ciclohexilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, SO<sub>2</sub>Rf, CONRgRh, alquilo de C<sub>1-6</sub>, aralkilo de C<sub>6-12</sub>, arilo de C<sub>6-12</sub>, alquiloxi de C<sub>1-6</sub>, C(O)alquilo de C<sub>1-6</sub>, heterociclo de C<sub>3-10</sub>, hidroxilo, NRgRh, C(O)ORf o ciano;

10 Rf, Rg y Rh, en cada caso, son independientemente H o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

Y es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, SO<sub>2</sub>Rf, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquiloxi de C<sub>1-6</sub>, C(O)alquilo de C<sub>1-6</sub>, C(O)ORf, ciano y azido;

15 X es ciclohexilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub>, halógeno, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub> o alquiloxi de C<sub>1-6</sub>;

m es 0.

20 También se describe un método para tratar o prevenir una infección vírica por Flaviviridae en un hospedante, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, composición o combinación de la invención.

25 En otro aspecto, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de la invención y uno o más agentes adicionales elegidos de un inhibidor de la serina proteasa vírica, un inhibidor de la polimerasa vírica y un inhibidor de la helicasa vírica, un agente inmunomodulador, un agente antioxidante, un agente antibacteriano o un agente antisentido.

30 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se describe además el uso de un compuesto, composición o combinación de la invención para tratar o prevenir una infección vírica por Flaviviridae en un hospedante.

35 Todavía en otro aspecto, se describe el uso de un compuesto de la invención para inhibir o reducir la actividad de polimerasa vírica en un hospedante.

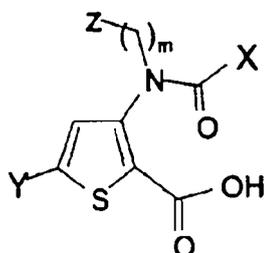
40 Todavía en otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección vírica por Flaviviridae en un hospedante.

### Descripción detallada de la invención

45 En una realización, los compuestos de la presente invención comprenden aquellos en los que están presentes las siguientes realizaciones, ya sea independientemente o en combinación.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula:

50



60

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que;

65

Z es ciclohexilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, SO<sub>2</sub>Rf, CONRgRh, alquilo de C<sub>1-6</sub>, aralkilo de C<sub>6-12</sub>, arilo de C<sub>6-12</sub>, alquiloxi de C<sub>1-6</sub>, C(O)alquilo de C<sub>1-6</sub>, heterociclo de C<sub>3-10</sub>, hidroxilo, NRgRh, C(O)ORf o ciano;

## ES 2 345 438 T3

Rf, Rg y Rh, en cada caso, son independientemente H o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

Y es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, SO<sub>2</sub>Rf, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, C(O)alquilo de C<sub>1-6</sub>, C(O)ORf, ciano y azido;

X es ciclohexilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub>, halógeno, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub> o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

m es 0.

En un aspecto, la presente invención proporciona nuevos compuestos que incluyen:

- 15 Compuesto 1 Trifluoroacetato de 3-[[2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-metil]-piperidinio;
- 20 Compuesto 2 Trifluoroacetato de 2-[[2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-metil]-piperidinio;
- 25 Compuesto 3 Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-piridin-3-ilmetil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Compuesto 4 Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-piridin-4-ilmetil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 30 Compuesto 5 Ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-[isopropil-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;
- Compuesto 6 Ácido 3-[azepan-4-il-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 35 Compuesto 7 Ácido 3-[(2,4-dicloro-benzoil)-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Compuesto 8 Ácido 3-[[1,3]dioxolan-2-ilmetil-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 40 Compuesto 9 Ácido 3-[(1-fluoro-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Compuesto 10 Ácido 3-[(1-fluoro-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 45 Compuesto 11 Cloruro de 4-[(2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio;
- Compuesto 12 Ácido 3-[(2-acetilamino-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 50 Compuesto 13 Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Compuesto 14 Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-piridin-2-ilmetil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 55 Compuesto 15 Ácido 3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Compuesto 16 Ácido 3-[(4-hidroxiimino-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 60 Compuesto 17 Ácido 3-[isopropil-(4-metil-ciclohex-3-encarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Compuesto 18 Ácido 3-[(1-azidometil-2-metil-butyl)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 65 Compuesto 19 Trifluoroacetato de 2-[(2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(2-cloro-benzoil)-amino]-3-metil-pentil-amonio;

## ES 2 345 438 T3

5	Compuesto 20	Ácido 3-[(1-aminometil-2-metil-butil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
10	Compuesto 21	Trifluoroacetato de {2-[(2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-propil}-trimetilamonio;
15	Compuesto 22	Ácido 3-[isopropil-(5-metil-[1,3]dioxano-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
20	Compuesto 23	Cloruro de 4-[[2-carboxi-5-(4-fluoro-fenil)-tiofen-3-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio;
25	Compuesto 24	Ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-[(2-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-tiofen-2-carboxílico;
30	Compuesto 25	Ácido 3-[(4-metoxiimino-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
35	Compuesto 26	Ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-[isopropil-(4-metil-ciclohex-1-encarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;
40	Compuesto 27	Ácido 3-[isopropil-(5-metil-tetrahydro-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
45	Compuesto 28	Ácido 3-[isopropil-(4-metilen-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
50	Compuesto 29	Ácido 3-[isopropil-(5-metil-tetrahydro-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
55	Compuesto 30	Ácido 3-[isopropil-(5-metil-3,6-dihidro-2h-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
60	Compuesto 31	Ácido 3-[(2-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(tetrahydro-piran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
65	Compuesto 32	Ácido 3-[(2-azido-1-metil-etil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
	Compuesto 33	Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
	Compuesto 34	Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
	Compuesto 35	Cloruro de 3-[[2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-metil}-1-metil-piperidinio;
	Compuesto 36	Ácido 3-[(2-amino-1-metil-etil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
	Compuesto 37	Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-oxo-tetrahydro-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
	Compuesto 38	Cloruro de 4-[[2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-metil}-1-metil-piperidinio;
	Compuesto 39	Ácido 3-[(1-etil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
	Compuesto 40	Ácido 3-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
	Compuesto 41	Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
	Compuesto 42	Ácido 3-[[1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-piperidin-4-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

## ES 2 345 438 T3

5	Compuesto 43	Ácido 3-[(2-azido-1-metil-etil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
10	Compuesto 44	Ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-[(2-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-tiofen-2-carboxílico;
15	Compuesto 45	Cloruro de 4-[(2-carboxi-5-p-tolil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio;
20	Compuesto 46	Ácido 3-[(4-metoxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
25	Compuesto 47	Ácido 3-[(4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-(4-metil-ciclohexil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
30	Compuesto 48	Ácido 3-[(1-acetil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
35	Compuesto 49	Cloruro de 4-[(2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-azepanio;
40	Compuesto 50	Ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;
45	Compuesto 51	Ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;
50	Compuesto 52	Ácido 3-[(1-bencil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
55	Compuesto 53	Ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-[isopropil-(4-metil-ciclohex-3-encarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;
60	Compuesto 54	Cloruro de 4-[[2-carboxi-5-(3-fluoro-fenil)-tiofen-3-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio;
65	Compuesto 55	Cloruro de 4-[[2-carboxi-5-(4-metoxi-fenil)-tiofen-3-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio;
	Compuesto 56	Cloruro de 4-[[2-carboxi-5-(4-nitro-fenil)-tiofen-3-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio;
	Compuesto 57	Cloruro de 4-[[2-carboxi-5-(4-cloro-fenil)-tiofen-3-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio;
	Compuesto 58	Cloruro de 4-[[2-carboxi-5-(4-ciano-fenil)-tiofen-3-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio;
	Compuesto 59	Ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;
	Compuesto 60	Ácido 3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(4-metoxi-fenil)-tiofen-2-carboxílico;
	Compuesto 61	Ácido 5-(4-ciano-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;
	Compuesto 62	Ácido 3-[(2-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-5-(4-metoxi-fenil)-tiofen-2-carboxílico;
	Compuesto 63	Ácido 3-[(1-formil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

## ES 2 345 438 T3

- Compuesto 64      Ácido 3-[N',N'-dimetil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-hidrazino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 5      Compuesto 65      Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-1-oxi-piperidin-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Compuesto 66      Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-1-oxi-piperidin-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 10      Compuesto 67      Ácido 3-[(2-amino-ciclohexil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Compuesto 68      Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-oxo-tetrahydro-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 15      Compuesto 69      Ácido 5-(4-fluorofenil)-((4-metil-ciclohexanocarbonil)-1-(metil-piperidin-3-ilmetil)-amino)-tiofen-2-carboxílico;
- Compuesto 70      Ácido 3-[(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 20      Compuesto 71      Ácido 3-[(1-metilcarbamoil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 25      Compuesto 72      ácido 3-[N-(2,4-dicloro-benzoil)-N',N'-dimetil-hidrazino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 30      En un aspecto, la presente invención proporciona nuevos compuestos que incluyen:
- Compuesto 73      Ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;
- 35      Compuesto 74      Ácido 3-[(1-metilcarbamoil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Compuesto 75      Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 40      Compuesto 76      Ácido 3-[(4-carboxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 45      Compuesto 77      Ácido 3-[(1-ciano-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Compuesto 78      Ácido 3-[(4-carboxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 50      Compuesto 79      Ácido 5-(3,4-difluoro-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexano-carbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;
- 55      Compuesto 80      Ácido 5'-acetil-4-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-[2,2']bitiofenil-5-carboxílico;
- Compuesto 81      Ácido 3-[(1-carbamoil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 60      Compuesto 82      Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(7-oxo-azepan-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Compuesto 83      Ácido 3-[(1-amino-oxalil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 65

## ES 2 345 438 T3

- Compuesto 84      Ácido 3-[etil-(4-metil-benzoil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 5      Compuesto 85      Ácido 5-(4-acetil-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;
- 10      Compuesto 86      Ácido 3-[(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 15      Compuesto 87      Ácido 3-[(3-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 20      Compuesto 88      Ácido 3-[(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 25      Compuesto 89      Ácido 3-[(3-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 30      Compuesto 90      Ácido 3-[(3-hidroxi-ciclopentil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25      En una realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos de ácido 3-[(cicloalquilo de 6 miembros-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico seleccionados de:
- 30      Compuesto 1      Trifluoroacetato de 3-[(2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-metil}-piperidinio;
- 35      Compuesto 2      Trifluoroacetato de 2-[(2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-metil}-piperidinio;
- 40      Compuesto 3      Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-piridin-3-ilmetil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 45      Compuesto 4      Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-piridin-4-ilmetil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 50      Compuesto 6      Ácido 3-[azepan-4-il-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 55      Compuesto 8      Ácido 3-[[1,3]dioxolan-2-ilmetil-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 60      Compuesto 9      Ácido 3-[(1-fluoro-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 65      Compuesto 10      Ácido 3-[(1-fluoro-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 70      Compuesto 11      Cloruro de 4-[(2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio;
- 75      Compuesto 12      Ácido 3-[(2-acetilamino-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 80      Compuesto 13      Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 85      Compuesto 14      Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-piridin-2-ilmetil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 90      Compuesto 15      Ácido 3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 95      Compuesto 16      Ácido 3-[(4-hidroxiimino-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

## ES 2 345 438 T3

5	Compuesto 17	Ácido 3-[isopropil-(4-metil-ciclohex-3-encarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
5	Compuesto 25	Ácido 3-[(4-metoxiimino-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
10	Compuesto 28	Ácido 3-[isopropil-(4-metilen-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
10	Compuesto 31	Ácido 3-[(2-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
15	Compuesto 32	Ácido 3-[(2-azido-1-metil-etil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
15	Compuesto 33	Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
20	Compuesto 34	Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
25	Compuesto 35	Cloruro de 3-[[2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-metil}-1-metil-piperidinio;
25	Compuesto 36	Ácido 3-[(2-amino-1-metil-etil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
30	Compuesto 37	Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-oxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
30	Compuesto 38	Cloruro de 4-[[2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-metil}-1-metil-piperidinio;
35	Compuesto 39	Ácido 3-[(1-etil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
40	Compuesto 40	Ácido 3-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
40	Compuesto 41	Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
45	Compuesto 42	Ácido 3-[[1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
45	Compuesto 43	Ácido 3-[(2-azido-1-metil-etil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
50	Compuesto 46	Ácido 3-[(4-metoxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
55	Compuesto 47	Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-metil-ciclohexil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
55	Compuesto 48	Ácido 3-[(1-acetil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
60	Compuesto 49	Cloruro de 4-[(2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-azepanio;
60	Compuesto 52	Ácido 3-[(1-bencil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
65	Compuesto 63	Ácido 3-[(1-formil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

## ES 2 345 438 T3

5	Compuesto 64	Ácido 3-[N',N'-dimetil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-hidrazino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
5	Compuesto 65	Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-1-oxi-piperidin-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
10	Compuesto 66	Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-1-oxi-piperidin-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
10	Compuesto 68	Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-oxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
15	Compuesto 70	Ácido 3-[(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
15	Compuesto 71	Ácido 3-[(1-metilcarbamoil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
20	Compuesto 74	Ácido 3-[(1-metilcarbamoil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
25	Compuesto 75	Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
25	Compuesto 76	Ácido 3-[(4-carboxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
30	Compuesto 77	Ácido 3-[(1-ciano-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
35	Compuesto 78	Ácido 3-[(4-carboxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
35	Compuesto 81	Ácido 3-[(1-carbamoil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
40	Compuesto 82	Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(7-oxo-azepan-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
45	Compuesto 83	Ácido 3-[(1-amino-oxalil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
45	Compuesto 86	Ácido 3-[(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
50	Compuesto 87	Ácido 3-[(3-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
55	Compuesto 88	Ácido 3-[(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
55	Compuesto 89	Ácido 3-[(3-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
60	Compuesto 90	Ácido 3-[(3-hidroxi-ciclopentil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65 En una realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos de ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico.

## ES 2 345 438 T3

En una realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos que tienen ácido 3-[(benzoilo no sustituido o sustituido)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico seleccionados de:

- 5      Compuesto 7      Ácido 3-[(2,4-dicloro-benzoil)-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Compuesto 18      Ácido 3-[(1-azidometil-2-metil-butil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 10     Compuesto 19      Trifluoroacetato de 2-[(2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(2-cloro-benzoil)-amino]-3-metil-pentilamonio;
- Compuesto 20      Ácido 3-[(1-aminometil-2-metil-butil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 15     Compuesto 21      Trifluoroacetato de {2-[(2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-propil}-trimetilamonio;
- Compuesto 67      Ácido 3-[(2-amino-ciclohexil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 20     Compuesto 72      Ácido 3-[N-(2,4-dicloro-benzoil)-N',N'-dimetil-hidrazino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Compuesto 84      Ácido 3-[etil-(4-metil-benzoil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 25     o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos de ácido 3-[(heterociclo de 6 miembros-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico seleccionados de:

- 30     Compuesto 22      Ácido 3-[isopropil-(5-metil-[1,3]dioxan-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Compuesto 27      Ácido 3-[isopropil-(5-metil-tetrahidro-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 35     Compuesto 29      Ácido 3-[isopropil-(5-metil-tetrahidro-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Compuesto 30      Ácido 3-[isopropil-(5-metil-3,6-dihidro-2h-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 40     o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45     En una realización, la infección vírica se elige entre infecciones por Flavivirus.

En una realización, la infección por Flavivirus se elige entre el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la diarrea vírica bovina (BVDV), el virus de la peste porcina clásica, el virus de la fiebre del dengue, el virus de la encefalitis japonesa, y el virus de la fiebre amarilla.

50     En otra realización, la infección por Flavivirus es infección vírica por hepatitis C.

Se describe un método para tratar o prevenir una infección vírica por Flaviviridae en un hospedante, que comprende administrar al hospedante una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según la invención descrita aquí.

55     Un método para tratar o prevenir una infección vírica por Flaviviridae en un hospedante comprende administrar al hospedante una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según la invención descrita aquí, y comprende además administrar al menos un agente adicional elegido de un inhibidor de la serina proteasa vírica, un inhibidor de la polimerasa vírica, un inhibidor de la helicasa vírica, un agente inmunomodulador, un agente antioxidante, un agente antibacteriano, una vacuna terapéutica, un agente hepatoprotector, o un agente antisentido.

60

El agente adicional puede ser interferón  $\alpha$ , ribavirina, silybum marianum, interleucina-12, amantadina, ribozima, timosina, N-acetilcisteína o ciclosporina.

65     La infección vírica por Flaviviridae puede ser infección vírica por hepatitis C (VHC).

## ES 2 345 438 T3

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la invención descrita aquí y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la invención descrita aquí y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y que comprende además al menos un agente adicional elegido de un inhibidor de la serina proteasa vírica, un inhibidor de la polimerasa vírica, un inhibidor de la helicasa vírica, un agente inmunomodulador, un agente antioxidante, un agente antibacteriano, una vacuna terapéutica, un agente hepatoprotector, o un agente antisentido.

10 En otra realización, el agente adicional es interferón  $\alpha$ , ribavirina, silybum marianum, interleucina-12, amantadina, ribozima, timosina, N-acetilcisteína o ciclosporina.

En una realización, inhibidor de la serina proteasa vírica es un inhibidor de la serina proteasa de flaviviridae.

15 En una realización, el inhibidor de la polimerasa vírica es un inhibidor de la polimerasa de flaviviridae.

En una realización, el inhibidor de la helicasa vírica es un inhibidor de la helicasa de flaviviridae.

En realizaciones adicionales:

20 el inhibidor de la serina proteasa vírica es el inhibidor de la serina proteasa del VHC;

el inhibidor de la polimerasa vírica es el inhibidor de la polimerasa vírica del VHC;

25 el inhibidor de la helicasa vírica es el inhibidor de la helicasa vírica del VHC.

Se describe un método para inhibir o reducir la actividad de la polimerasa vírica en un hospedante, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención descrita aquí.

30 También se describe un método para inhibir o reducir la actividad de la polimerasa vírica en un hospedante, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención descrita aquí, y que comprende además administrar uno o más inhibidores de la polimerasa vírica.

35 La polimerasa vírica puede ser una polimerasa vírica de Flaviviridae.

La polimerasa vírica puede ser una ARN polimerasa que depende de ARN.

40 La polimerasa vírica puede ser una polimerasa de VHC.

En una realización, se proporciona una combinación que comprende al menos un compuesto según la invención descrita aquí y uno o más agentes adicionales elegidos de un inhibidor de la serina proteasa vírica, un inhibidor de la polimerasa vírica, un inhibidor de la helicasa vírica, un agente inmunomodulador, un agente antioxidante, un agente antibacteriano, una vacuna terapéutica, un agente hepatoprotector, o un agente antisentido.

45 El compuesto y el agente adicional se pueden administrar secuencialmente.

El compuesto y el agente adicional se pueden administrar simultáneamente.

50 Las combinaciones citadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para uso en forma de una formulación farmacéutica, y de este modo las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define anteriormente, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para las mismas, comprenden un aspecto adicional de la invención.

55 Los componentes individuales para uso en el método descrito o en las combinaciones de la presente invención se pueden administrar secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

60 Se describe el uso de un compuesto según la invención descrita aquí para tratar o prevenir una infección vírica por Flaviviridae en un hospedante.

En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto según la invención descrita aquí para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección vírica por Flaviviridae en un hospedante.

65 Se describe el uso de un compuesto según la invención descrita aquí para inhibir o reducir la actividad de polimerasa vírica en un hospedante.

Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos según la presente invención pueden contener un centro quiral. De este modo, los compuestos de fórmula pueden existir en forma de dos isómeros ópticos diferentes (es decir,

## ES 2 345 438 T3

enantiómeros (+) o (-). Todos los citados enantiómeros y mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, se incluyen dentro del alcance de la invención. El isómero o enantiómero óptico individual se puede obtener mediante un método bien conocido en la técnica, tal como HPLC quiral, resolución enzimática y un auxiliar quiral.

5 Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se proporcionan en forma de un enantiómero individual al menos 95%, más preferiblemente al menos 97% y mucho más preferiblemente 99% libre del enantiómero correspondiente.

Más preferiblemente, el compuesto de la presente invención está en forma del enantiómero (+) al menos 95% libre del enantiómero (-) correspondiente.

Más preferiblemente, el compuesto de la presente invención está en forma del enantiómero (+) al menos 97% libre del enantiómero (-) correspondiente.

15 Más preferiblemente, el compuesto de la presente invención está en forma del enantiómero (+) al menos 99% libre del enantiómero (-) correspondiente.

En una realización más preferida, los compuestos de la presente invención están en forma del enantiómero (-) al menos 95% libre del enantiómero (+) correspondiente. Lo más preferiblemente, el compuesto de la presente invención está en forma del enantiómero (-) al menos 97% libre del enantiómero (+) correspondiente.

Más preferiblemente, el compuesto de la presente invención está en forma del enantiómero (-) al menos 99% libre del enantiómero (+) correspondiente.

25 También se apreciará que los compuestos según la presente invención pueden contener más de un centro quiral. Los compuestos de fórmula pueden existir así en forma de diastereómeros diferentes. Todos los citados diastereómeros y sus mezclas están incluidos en el alcance de la invención. El diastereómero individual se puede obtener mediante un método bien conocido en la técnica, tal como HPLC, cristalización y cromatografía.

30 También se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención. Mediante la expresión sales farmacéuticamente aceptables de compuestos se quiere decir las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Otros ácidos tales como oxálico, aunque no sean farmacéuticamente aceptables por sí mismos, pueden ser útiles en forma de intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

40 Las sales obtenidas a partir de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, litio, potasio), de metales alcalino-térreos (por ejemplo, magnesio), de amonio y  $\text{NR}_4^+$  (en el que R es alquilo de  $\text{C}_{1-4}$ ).

Las referencias de aquí en adelante a un compuesto según la invención incluyen compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 En una realización de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal sódica.

En una realización de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de litio.

En una realización de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio.

50 El Solicitante también ha presentado una Solicitud normal US 10/166.031 el 11 de junio de 2002, en trámite junto con la presente, titulada: "Compuestos y métodos para el tratamiento o prevención de infecciones por Flavivirus", cuyo contenido se incorpora aquí como referencia.

55 A menos que se indique otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado como se entiende habitualmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son sólo ilustrativos y no pretenden ser limitantes del alcance de la invención, que se define mediante las reivindicaciones.

60 Como se usa en la presente Solicitud, el término "alquilo" representa un resto hidrocarbonado de cadena lineal o de cadena ramificada, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes: halógeno, nitro, nitroso,  $\text{SO}_3\text{R}_{12}$ ,  $\text{PO}_3\text{RcRd}$ ,  $\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ , alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ , alqueno de  $\text{C}_{2-6}$ , alquino de  $\text{C}_{2-6}$ , aralquilo de  $\text{C}_{6-12}$ , arilo de  $\text{C}_{6-12}$ , alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ , alqueno de  $\text{C}_{2-6}$ , alquino de  $\text{C}_{2-6}$ , arilo de  $\text{C}_{6-12}$ ,  $\text{C}(\text{O})$ alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{C}(\text{O})$ alqueno de  $\text{C}_{2-6}$ ,  $\text{C}(\text{O})$ alquino de  $\text{C}_{2-6}$ ,  $\text{C}(\text{O})$ arilo de  $\text{C}_{6-12}$ ,  $\text{C}(\text{O})$ aralquilo de  $\text{C}_{6-12}$ , heterociclo de  $\text{C}_{3-10}$ , hidroxilo,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ , ciano, azido, amidino o guanido;

## ES 2 345 438 T3

en los que  $R_{12}$ , Rc, Rd,  $R_{13}$  y  $R_{14}$  se eligen independientemente de H, alquilo de  $C_{1-12}$ , alqueniilo de  $C_{2-12}$ , alquinilo de  $C_{2-12}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heterociclo de  $C_{3-12}$ , heteraralquilo de  $C_{3-18}$ , aralquilo de  $C_{6-18}$ ;

o Rc y Rd se toman junto con los oxígenos para formar un heterociclo de 5 a 10 miembros;

o  $R_{13}$  y  $R_{14}$  se toman junto con el nitrógeno para formar un heterociclo de 3 a 10 miembros. Los ejemplos útiles de alquilos incluyen isopropilo, etilo, fluorohexilo o ciclopropilo. El término alquilo también pretende incluir alquilos en los que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un oxígeno, (por ejemplo, un benzofilo) o un halógeno, más preferiblemente el halógeno es fluoro (por ejemplo,  $CF_3-$  o  $CF_3CH_2-$ ).

El término "cicloalquilo" representa un alquilo cíclico. El término cicloalquilo también pretende incluir un cicloalquilo que contiene al menos un grupo insaturado. Los ejemplos útiles de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexenilo, ciclohexdienilo y ciclohexilo.

Los términos "alqueniilo" y "alquinilo" representan un alquilo que contiene al menos un grupo insaturado (por ejemplo, alilo, acetileno, etileno).

El término "arilo" representa un resto carbocíclico que contiene al menos un anillo de tipo benzoide que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, nitro, nitroso,  $SO_3R_{12}$ ,  $PO_3RcRd$ ,  $CONR_{13}R_{14}$ , alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueniilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , aralquilo de  $C_{6-12}$ , arilo de  $C_{6-12}$ , alquiloxi de  $C_{1-6}$ , alqueniiloxi de  $C_{2-6}$ , alquiniloxi de  $C_{2-6}$ , ariloxi de  $C_{6-12}$ , C(O)alquilo de  $C_{1-6}$ , C(O)alqueniilo de  $C_{2-6}$ , C(O)alquinilo de  $C_{2-6}$ , C(O)arilo de  $C_{6-12}$ , C(O)aralquilo de  $C_{6-12}$ , heterociclo de  $C_{3-10}$ , hidroxilo,  $NR_{13}R_{14}$ , C(O)OR<sub>12</sub>, ciano, azido, amidino o guanido;

en los que  $R_{12}$ , Rc, Rd,  $R_{13}$  y  $R_{14}$  se eligen cada uno independientemente de H, alquilo de  $C_{1-12}$ , alqueniilo de  $C_{2-12}$ , alquinilo de  $C_{2-12}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heterociclo de  $C_{3-12}$ , heteroaralquilo de  $C_{3-18}$ , aralquilo de  $C_{6-18}$ ;

o Rc y Rd se toman junto con los oxígenos para formar un heterociclo de 5 a 10 miembros;

o  $R_{13}$  y  $R_{14}$  se toman junto con el nitrógeno para formar un heterociclo de 3 a 10 miembros. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo y naftilo.

El término "aralquilo" representa un grupo arilo unido al átomo adyacente mediante un alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueniilo de  $C_{2-6}$  o alquinilo  $C_{2-6}$  (por ejemplo, bencilo).

El término "heterociclo" representa un resto cíclico saturado o insaturado, en el que dicho resto cíclico está interrumpido por al menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre o nitrógeno) que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, nitroso,  $SO_3R_{12}$ ,  $PO_3RcRd$ ,  $CONR_{13}R_{14}$ , alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueniilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , aralquilo de  $C_{6-12}$ , arilo de  $C_{6-12}$ , alquiloxi de  $C_{1-6}$ , alqueniiloxi de  $C_{2-6}$ , alquiniloxi de  $C_{2-6}$ , ariloxi de  $C_{6-12}$ , C(O)alquilo de  $C_{1-6}$ , C(O)alqueniilo de  $C_{2-6}$ , C(O)alquinilo de  $C_{2-6}$ , C(O)arilo de  $C_{6-12}$ , C(O)aralquilo de  $C_{6-12}$ , heterociclo de  $C_{3-10}$ , hidroxilo,  $NR_{13}R_{14}$ , C(O)OR<sub>12</sub>, ciano, azido, amidino o guanido;

en los que  $R_{12}$ , Rc, Rd,  $R_{13}$  y  $R_{14}$  se eligen cada uno independientemente de H, alquilo de  $C_{1-12}$ , alqueniilo de  $C_{2-12}$ , alquinilo de  $C_{2-12}$ , arilo de  $C_{6-14}$ , heterociclo de  $C_{3-12}$ , heteroaralquilo de  $C_{3-18}$ , aralquilo de  $C_{6-18}$ ;

o Rc y Rd se toman junto con los oxígenos para formar un heterociclo de 5 a 10 miembros;

o  $R_{13}$  y  $R_{14}$  se toman junto con el nitrógeno para formar un heterociclo de 3 a 10 miembros. Se entenderá que la expresión anillo heterocíclico representa un anillo mono- o policíclico (por ejemplo, bicíclico). Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, epóxido; furano; benzofurano; isobenzofurano; oxatolano; ditiolano; dioxolano; pirrol; pirrolidina; imidazol; piridina; pirimidina; indol; piperidina; morfolina; tiofeno y tiomorfolina.

El término "heteroaralquilo" representa un grupo heterociclo unido al átomo adyacente mediante un alquilo de  $C_{1-6}$ , alqueniilo de  $C_{1-6}$  o alquinilo de  $C_{1-6}$ .

Cuando está presente un átomo de azufre, el átomo de azufre puede estar a niveles de oxidación diferentes, es decir, S, SO o  $SO_2$ . Todos los citados niveles de oxidación están dentro del alcance de la presente invención.

Cuando está presente un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno puede estar a niveles de oxidación diferentes, es decir, N o NO. Todos los citados niveles de oxidación están dentro del alcance de la presente invención.

El término "independientemente" significa que un sustituyente puede tener la misma o diferente definición para cada artículo.

Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención que se necesita para uso en el tratamiento variará no sólo con el compuesto particular seleccionado sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección

## ES 2 345 438 T3

para la que se necesita tratamiento, y la edad y estado de salud del paciente, y en último caso quedará a juicio del médico tratante o veterinario. En general, sin embargo, una dosis adecuada estará en el intervalo desde alrededor de 0,1 hasta alrededor de 750 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 60 mg/kg/día, lo más preferible en el intervalo de 1 a 20 mg/kg/día.

5

La dosis deseada se puede presentar de forma conveniente en una dosis individual o en forma de dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo dos, tres, cuatro o más dosis al día.

10 El compuesto se administra de manera conveniente en una forma farmacéutica unitaria; por ejemplo, conteniendo de 10 a 1500 mg, convenientemente de 20 a 1000 mg, lo más convenientemente de 50 a 700 mg de ingrediente activo por forma farmacéutica unitaria.

15 De forma ideal, el ingrediente activo se debería de administrar para lograr concentraciones plasmáticas pico del compuesto activo desde alrededor de 1 hasta alrededor de 75  $\mu\text{M}$ , preferiblemente alrededor de 2 a 50  $\mu\text{M}$ , lo más preferible 3 a alrededor de 30  $\mu\text{M}$ . Esto se puede conseguir, por ejemplo, por inyección intravenosa de una disolución del 0,1 al 5% del ingrediente activo, opcionalmente en disolución salina, o por vía oral administrada en forma de un bolo que contiene alrededor de 1 a alrededor de 500 mg del ingrediente activo. Los niveles sanguíneos deseables se pueden mantener mediante una infusión continua para proporcionar alrededor de 0,01 a alrededor de 5,0 mg/kg/hora, o por infusiones intermitentes que contienen alrededor de 0,4 a alrededor de 15 mg/kg del ingrediente activo.

20

Cuando los compuestos de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables se usen en combinación con un segundo agente terapéutico, activo frente al mismo virus, la dosis de cada compuesto puede ser la misma que o diferir de aquella cuando el compuesto se use solo. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los expertos en la técnica.

25

Aunque es posible que, para uso en terapia, un compuesto de la invención se pueda administrar como compuesto químico bruto, es preferible presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. De este modo, la invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende compuestos de la presente invención o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables para ellos y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, y no ser perjudiciales para el receptor de los mismos.

30

35 Las composiciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa), o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. Las formulaciones, cuando sea apropiado, se pueden presentar convenientemente en dosis unitarias discretas, y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el compuesto activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, moldear el producto en la formulación deseada.

40

45 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral se pueden presentar convenientemente como unidades discretas, tales como cápsulas, obleas o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una disolución, una suspensión o como una emulsión. El ingrediente activo también se puede presentar como un bolo, electuario o pasta. Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes, o agentes humectantes. Los comprimidos se pueden revestir según métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) o conservantes.

50

55 Los compuestos según la invención también se pueden formular para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo inyección en forma de bolo o infusión continua), y se pueden presentar en forma farmacéutica unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión en pequeño volumen o recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de la disolución, para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril sin pirógenos, antes del uso.

60

65 Para la administración tópica a la epidermis, los compuestos según la invención se pueden formular como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Tales parches transdérmicos pueden contener potenciadores de la penetración tales como linalool, carvacrol, timol, citral, mentol y t-anetol. Las pomadas y cremas, por ejemplo, se pueden formular con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa, y también contendrán en general uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes.

Las composiciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el ingrediente activo en una base saporífera, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal en las que el vehículo es un sólido se presentan lo más preferiblemente en forma de supositorios de dosis unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usados habitualmente en la técnica, y los supositorios se pueden formar convenientemente mezclando el compuesto activo con el vehículo o vehículos reblandecidos o fundidos, seguido de la congelación y moldeado en moldes.

Las composiciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen, además del ingrediente activo, vehículos tales como los que se sabe que son apropiados en la técnica.

Para la administración intranasal, los compuestos de la invención se pueden usar como pulverización líquida o polvos dispersables, o en forma de gotas. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa que también comprenden uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. Los pulverizadores líquidos se administran convenientemente en envases a presión.

Para la administración por inhalación, los compuestos según la invención se administran convenientemente desde un insuflador, nebulizador o un envase a presión u otro medio conveniente para administrar una pulverización en aerosol. Los envases a presión pueden comprender un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la dosis unitaria se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad de dosis medida.

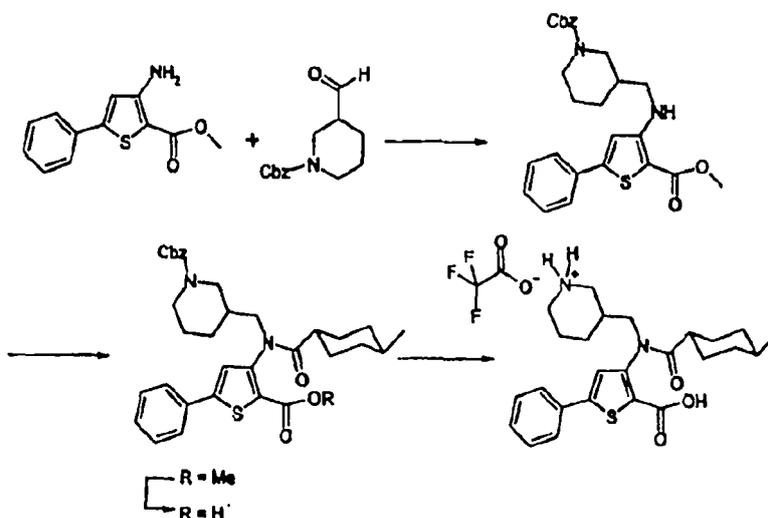
Como alternativa, para la administración por inhalación o insuflación, los compuestos según la invención pueden tomar la forma de una composición en polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón. La composición en polvo se puede presentar en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos o, por ejemplo, gelatina o envases de blíster a partir de los que se puede administrar el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador.

Cuando se desee, se pueden emplear las formulaciones descritas anteriormente adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del ingrediente activo.

Los siguientes esquemas y ejemplos generales se proporcionan para ilustrar diversas realizaciones de la presente invención.

Ejemplo 1

Trifluoroacetato de 3-[(2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-metil]-piperidinio compuesto 1



## ES 2 345 438 T3

### Etapa I

Una suspensión de éster metílico del ácido 3-amino-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (0,268 g, 1,15 mmoles) y 3-formil-N-Cbz-piperidina (0,284 g, 1,15 mmoles) en THF (0,5 ml) se trató con dicloruro de dibutilestano (17 mg, 0,057 mmoles). Después de 5 min., se añadió fenilsilano (156  $\mu$ l, 1,26 mmoles), y la mezcla se agitó durante 6 días a temperatura ambiente. Después, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :hexanos:EtOAc como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 3-[(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico como un aceite (0,2723 g, 51% de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,63-7,59 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 9H), 7,18-6,84 (br s, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,10(d, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,58-3,40 (m, 2H), 2,90 (t, 1H), 1,88-1,40 (m, 6H).

### Etapa II

El éster metílico del ácido 3-[(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (162 mg, 0,348 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (3,0 ml) y se trató con cloruro de *trans*-4-metil-ciclohexanocarbonilo en 1,2-dicloroetano (1,0 ml, 0,43 mmoles). La disolución se calentó a reflujo durante 1 día. Después el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico como un aceite (0,194 g, 95% de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): Rotámetro 65/35: 7,90 (s, 0,35H), 7,70 (d, 0,65 H), 7,62-7,10 (m, 10H), 5,20-5,00 (m, 2H), 4,70(m, 0,35H), 4,60-4,40 (m, 0,65H), 4,12 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,52 (t, 0,65H), 3,20 (t, 0,35H), 2,70 (d, 0,65H), 2,52 (t, 0,35H), 1,90 (m, 1H), 1,80-1,20 (m, 13H), 1,00-0,85 (m, 1H), 0,76 (d, 3H), 0,64 (m, 2H).

### Etapa III

Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-1-metil-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (162 mg, 0,27 mmoles) en una mezcla de THF:MeOH:H<sub>2</sub>O (3:2:1, 2,8 ml) y se trató con LiOH.H<sub>2</sub>O (35 mg, 0,81 mmoles). La disolución se calentó a 55°C durante 3 h. Los disolventes se eliminaron, y el residuo se acidificó usando HCl hasta pH 4. El producto se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron para proporcionar ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (146 mg, 92% de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 9,98 (br s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,48-7,24 (m, 9H), 5,20-5,05 (m, 2H), 4,35-3,95(m, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,85-2,52 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,82-1,18 (m, 12H), 0,78 (d, 3H), 0,68 (m, 2H).

### Etapa IV

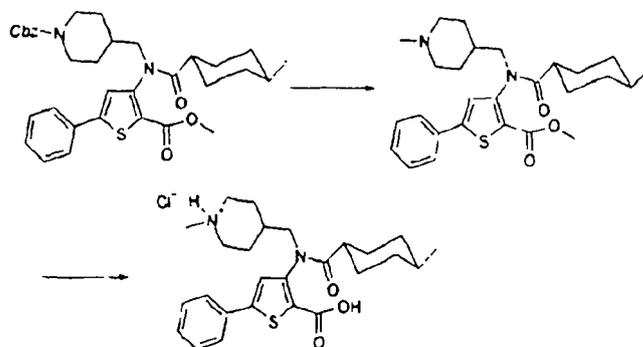
Se disolvió ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (145 mg, 0,25 mmoles) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2,5 ml), se enfrió a 0°C y se trató con TMSI (144 ml, 1,0 mol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h, y a la temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se acidificó usando HCl. El producto se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron. Después, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó primero mediante HPLC de fase inversa seguido de purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:AcOH como eluyente para proporcionar trifluoroacetato de 3-[[2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-metil]-piperidinio (compuesto 1) (91,6 mg, 66% de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz): 7,92 (br s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,33 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,80-1,30 (m, 8H), 1,20 (m, 3H), 0,73 (d, 3H), 0,73-0,45 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar: Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 6 y Compuesto 14.

## ES 2 345 438 T3

### Ejemplo 2

Cloruro de 4-[[2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-metil]-1-metil-piperidinio Com-  
puesto 38



#### Etapa I

Se disolvió éster benílico del ácido 4-[[2-metoxicarbonil-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-ami-  
no]-metil]-piperidin-1-carboxílico (190 mg, 0,32 mmoles) en MeOH (3,2 ml) y se trató con formaldehído (disolución  
al 37%, 0,36 ml, 3,2 mmoles), AcOH (1 gota) y Pd al 10%/C (97 mg) en H<sub>2</sub> (30 psi). La reacción se agitó a temperatura  
ambiente durante 48 h, y la mezcla se filtró sobre celita. La disolución se evaporó hasta un residuo que se purificó  
mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH como eluyente para proporcionar éster  
metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico  
como un aceite (46,5 mg, 31% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,62 (d, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,10 (s, 1H),  
3,97 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,20 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 1,70-1,40 (m, 8H),  
1,30 (m, 2H), 0,78 (d, 3H), 0,68 (m, 2H).

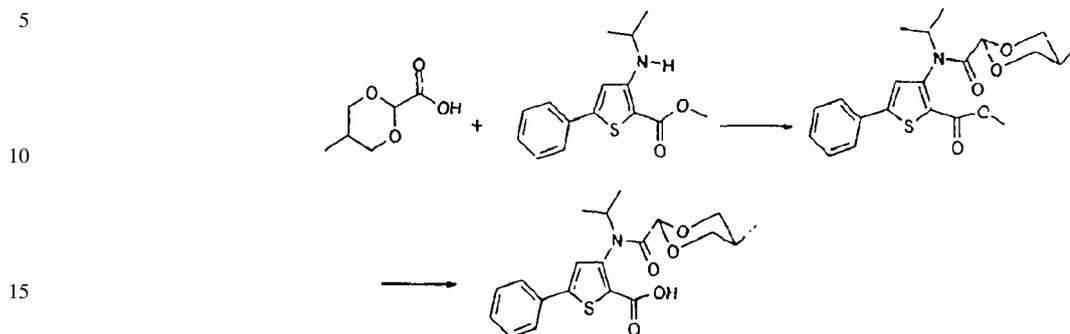
#### Etapa II

Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-5-fe-  
nil-tiofen-2-carboxílico (46 mg, 0,098 mmoles) en una mezcla de THF:MeOH:H<sub>2</sub>O (3:2:1, 1,0 ml) y se trató con  
LiOH.H<sub>2</sub>O (12 mg, 0,29 mmoles). La disolución se calentó a 55°C durante 3 h. Los disolventes se eliminaron, y el  
residuo se acidificó usando HCl hasta pH 4. El precipitado se filtró, se lavó y se trituró con hexanos para proporcionar  
cloruro de 4-[[2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-metil]-1-metil-piperidinio (Com-  
puesto 38) como un sólido (35,3 mg, 73% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 7,66 (d, 2H), 7,40 (t, 3H),  
7,32 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,85 (dd, 1 H), 3,52 (dd, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,78 (q, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,05  
(m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,65-1,20 (m, 8H), 0,76 (d, 3H), 0,68 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar: Compuesto 33, Compuesto 35, Compuesto 49 y  
Compuesto 69.

## Ejemplo 3

Ácido 3-[isopropil-(5-metil-[1,3]dioxano-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico compuesto 22



Procedimiento para la síntesis de ácido 5-metil-[1,3]dioxano-2-carboxílico: Tetrahedron (1989) 45, p. 6987-6998.

20

## Etapa I

Una disolución de ácido 5-metil-[1,3]dioxano-2-carboxílico (53 mg, 0,47 mmoles) en 1,2-dicloroetano a 0°C se trató con PPh<sub>3</sub> (124 mg, 0,47 mmoles), NCS (63 mg, 0,47 mmoles) y éster metílico del ácido isopropilamino-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (100 mg, 0,36 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla se evaporó hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 3-[isopropil-(5-metil-[1,3]dioxano-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (51,8 mg, 35% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,65 (d, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 4,90 (q, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,10 (t, 1H), 2,95 (t, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 1,05 (d, 3H), 0,58 (d, 3H).

30

## Etapa II

Se disolvió éster metílico del ácido 3-[isopropil-(5-metil-[1,3]dioxano-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (49 mg, 0,12 mmoles) en una mezcla de THF:MeOH:H<sub>2</sub>O (3:2:1, 1,1 ml) y se trató con LiOH·H<sub>2</sub>O (14 mg, 0,36 mmoles). La disolución se calentó a 55°C durante 3 h. Los disolventes se eliminaron, y el residuo se acidificó usando HCl hasta pH 4. El producto se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron para proporcionar ácido 3-[isopropil-(5-metil-[1,3]dioxano-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 22) como un sólido (46,7 mg, 98% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 7,65 (d, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 4,80 (q, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,08 (t, 1H), 2,98 (t, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,05 (d, 3H), 0,60 (d, 3H).

40

## Ejemplo 4

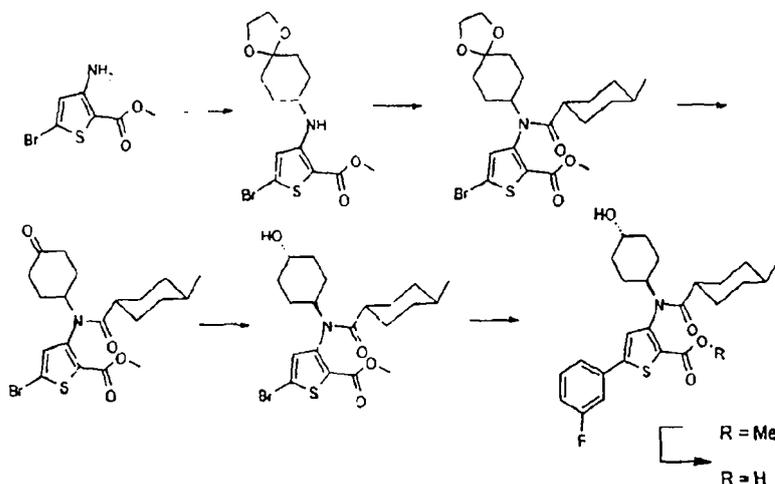
Ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico compuesto 51

50

55

60

65



## ES 2 345 438 T3

### Etapa I

Una suspensión de éster metílico del ácido 3-amino-5-bromo-tiofen-2-carboxílico (1,03 g, 4,38 mmoles) en THF seco (1,1 ml) se trató con cetal monoetilénico de la 1,4-ciclohexanodiona (684 mg, 4,38 mmoles), seguido de dicloruro de dibutylestano (133 mg, 0,44 mmoles). Después de 5 min., se añadió fenilsilano (877  $\mu$ l, 4,8 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días cuando se obtuvo una disolución transparente. La disolución se concentró después, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 5-bromo-3-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (1,11 g, 68% de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 6,90 (br s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 4H).

### Etapa II

Una disolución de ácido trans-4-metil-ciclohexanocarboxílico (0,629 g, 4,42 mmoles) en 1,2-dicloroetano (30 ml) a 0°C se trató con trifenilfosfina (1,16 g, 4,42 mmoles), N-clorosuccinimida (0,59 g, 4,42 mmoles) y éster metílico del ácido 5-bromo-3-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (1,10 g, 2,92 mmoles). La mezcla resultante se agitó después durante 36 h a 90°C y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos como eluyente para proporcionar una mezcla 1:1 (537 mg) del producto deseado, éster metílico del ácido 5-bromo-3-[(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-tiofen-2-carboxílico, y la cetona correspondiente, éster metílico del ácido 5-bromo-3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2-carboxílico.

### Etapa III

La mezcla de éster metílico del ácido 5-bromo-3-[(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-tiofen-2-carboxílico y éster metílico del ácido 5-bromo-3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (352 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y se trató con disolución 3N de HCl (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, y después se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 5-bromo-3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2-carboxílico como un sólido (296 mg). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 6,85 (s, 1H), 5,04 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,58-2,30 (m, 4H), 2,18 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 6H), 1,48-1,28 (m, 3H), 0,80 (d, 3H), 0,68 (m, 2H).

### Etapa IV

Se disolvió éster metílico del ácido 5-bromo-3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (473 mg, 1,04 mmoles) en metanol (10,4 ml), se enfrió hasta 0°C y se trató con borohidruro de sodio (43 mg, 1,14 mmoles). Después de 30 minutos de agitación a 0°C, la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min. y se paralizó con una disolución de ácido clorhídrico al 10% (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), y la capa de acetato de etilo combinada se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 5-bromo-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (365 mg, 77% de rendimiento) como un sólido. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 6,82 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 2,08-1,72 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,68-1,23 (m, 11H), 0,98 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,68 (m, 2H).

### Etapa V

Una disolución desgasificada de éster metílico del ácido 5-bromo-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (70 mg, 0,15 mmoles) y ácido 3-fluorofenilborónico (32 mg, 0,23 mmoles) en una mezcla de DME (2,0 ml) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2M acuoso (1,0 ml) se trató con  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (17,6 mg, 0,015 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía preparativa usando EtOAc:hexanos como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-tiofen-2-carboxílico como un aceite contaminado con óxido de trifenilfosfina que no se pudo eliminar (61,7 mg). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,65 (dd, 3H), 7,53 (t, 2H), 7,43 (m, 5H), 7,32 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 2,14 (brs, 1H), 2,05-1,88 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 5H), 1,51-1,26 (m, 4H), 0,98 (m, 1H), 0,75 (d, 3H), 0,72-0,54 (m, 2H).

## ES 2 345 438 T3

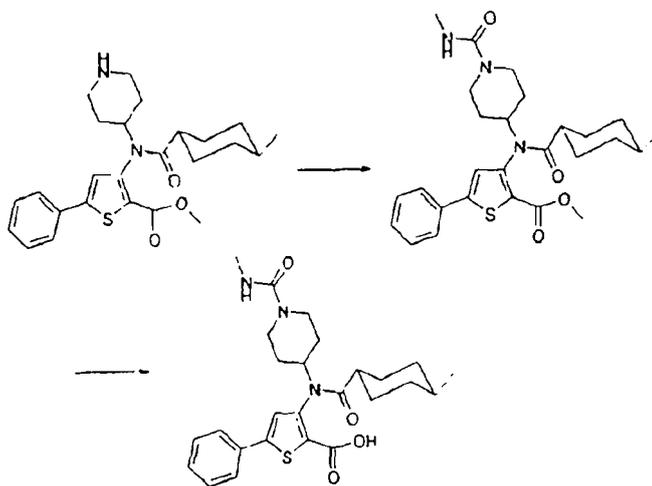
### Etapa VI

Se disolvió éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (61 mg, 0,13 mmoles) en una mezcla 4:1 de dioxano:H<sub>2</sub>O (1,3 ml) y se trató con LiOH.H<sub>2</sub>O (20 mg, 0,476 mmoles). Después de 3 horas de agitación a 55°C, los disolventes se eliminaron y después se repartieron entre 5 ml de H<sub>2</sub>O acidificada hasta pH 4 y 5 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa de acetato de etilo combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 51) como un sólido blanco (20,1 mg, 34% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 7,72 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,85-1,10 (m, 14H), 0,88 (m, 1H), 0,75 (d, 3H), 0,68-0,45 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar: Compuesto 50, Compuesto 59, Compuesto 60 y Compuesto 61.

### Ejemplo 5

Ácido 3-[(1-metilcarbamoil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico compuesto 71



### Etapa I

Una disolución de éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-piperidin-4-il-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (145 mg, 0,33 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,3 ml) se trató con Et<sub>3</sub>N (69 ml, 0,49 mmoles) e isocianato de metilo (28,2 mg, 0,49 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, quedó material de partida. Se añadió isocianato de metilo (28,2 mg, 0,49 mmoles) a la reacción, que se agitó durante otras 4 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl (0,1 M) y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando (MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar éster metílico del ácido 3-[(1-metilcarbamoil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (142 mg, 87% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,65 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,35 (q, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,75 (d, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 5H), 1,50-1,25 (m, 3H), 1,10 (m, 1H), 0,78 (d, 3H), 0,75-0,58 (m, 2H).

### Etapa II

Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(1-metilcarbamoil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexano-carboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (139 mg, 0,28 mmoles) en una mezcla 4:1 de dioxano:H<sub>2</sub>O (2,8 ml) y se trató con LiOH.H<sub>2</sub>O (35,3 mg, 0,84 mmoles). Después de 3 horas de agitación a 55°C, los disolventes se eliminaron y después se repartieron entre 5 ml de H<sub>2</sub>O acidificada hasta pH 4 y 5 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa de acetato de etilo combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar ácido 3-[(1-metilcarbamoil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (compuesto 71) como un sólido blanco (101,8 mg, 75% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 7,72 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 2,82 (q, 2H), 2,65 (d, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,80-1,22 (m, 8H), 1,14 (m, 1H), 0,78 (d, 3H), 0,75-0,55 (m, 2H).

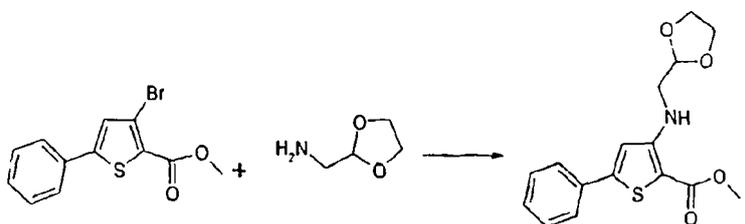
## ES 2 345 438 T3

### Ejemplo 6

Ácido 3-[[1,3]dioxolan-2-ilmetil-(4-metil-ciclohexano-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico compuesto 8

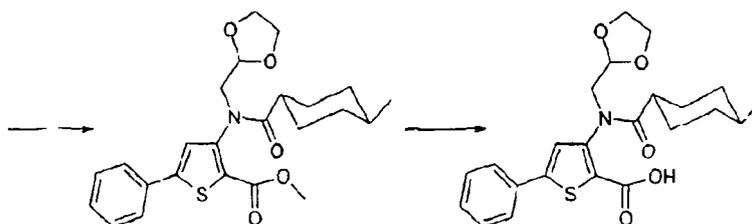
5

10



15

20



25

#### Etapa I

Se preparó éster metílico del ácido 3-[[1,3]dioxolan-2-ilmetil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico usando el procedimiento de acoplamiento con Pd descrito en el ejemplo 32.

30

#### Etapa II

Se preparó éster metílico del ácido 3-[[1,3]dioxolan-2-ilmetil-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el ejemplo 32.

35

#### Etapa III

Se preparó ácido 3-[[1,3]dioxolan-2-ilmetil-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico usando un procedimiento similar al procedimiento descrito en el ejemplo 32.

40

El compuesto 7 se preparó usando un método similar.

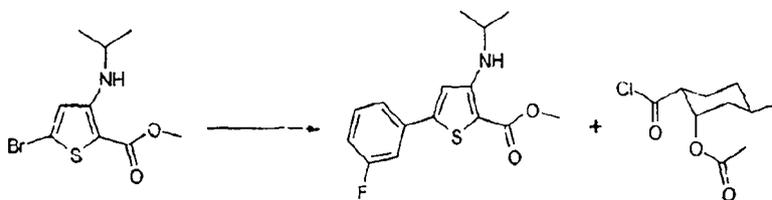
45

### Ejemplo 7

Ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-[(2-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-tiofen-2-carboxílico Compuesto 44

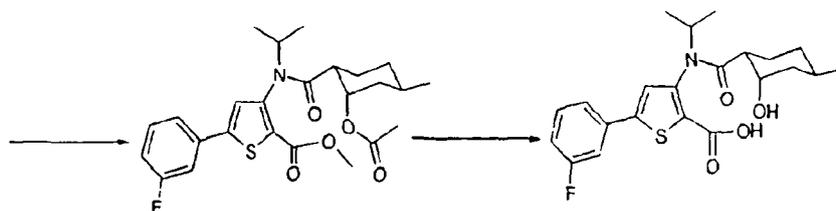
50

55



60

65



## Etapa I

A una disolución desgasificada de éster metílico del ácido 5-bromo-3-isopropilamino-2-carboxílico (210 mg, 0,755 mmoles) y ácido 3-fluorofenilborónico (140 mg, 0,116 mmoles) en una mezcla de DME (8 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M acuoso (4 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (43 mg), y la mezcla de reacción se agitó en condiciones de reflujo durante 3 h en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-isopropilamino-tiofen-2-carboxílico (200 mg, 91%) se aisló como un jarabe espeso. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,7,50-7,25 (m, 3H), 7,13-7,05 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,74 (bs, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 1,35, 1,30 (2s, 6H).

## Etapa II

A una disolución de éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-isopropilamino-tiofen-2-carboxílico (200 mg, 0,683 mmoles) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadieron éster 2-clorocarbonil-5-metil-ciclohexílico del ácido acético (148 mg, 0,679 mmoles) y trifetilfosfina (197 mg, 0,751 mmoles) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 12 h y después se diluyó con cloroformo y agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante placa de TLC preparativa usando 15% de acetato de etilo en hexano para obtener éster metílico del ácido 3-[(2-acetoxi-4-metil-ciclohexanocarboxil)-isopropil-amino]-5-(3-fluoro-fenil)-tiofen-2-carboxílico como un sólido blanco (40 mg, 12%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 6,7,45-7,25 (m, 4H), 7,13-6,95 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,87-4,75 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,37-0,62 (m, 20H).

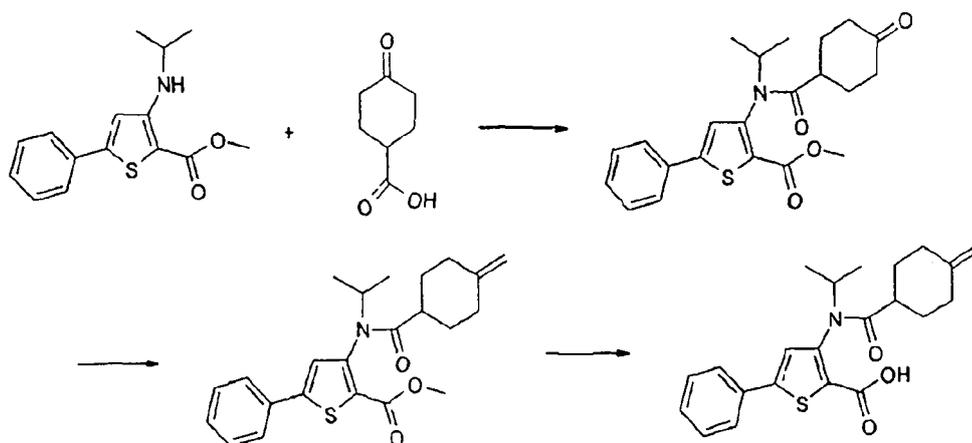
## Etapa III

Se recogió éster metílico del ácido 3-[(2-acetoxi-4-metil-ciclohexanocarboxil)-isopropil-amino]-5-(3-fluoro-fenil)-tiofen-2-carboxílico (30 mg, 0,063 mmoles) en una mezcla de THF:MeOH:H<sub>2</sub>O (3:2:1, 2 ml), y después se añadió una disolución de LiOH·H<sub>2</sub>O (0,38 ml, 0,380 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Los disolventes se eliminaron, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó usando una disolución de KHSO<sub>4</sub> al 10%. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloroformo y metanol (8:2) para obtener ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-[(2-hidroxi-4-metil-ciclohexano-carboxil)-isopropil-amino]-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 44) (15 mg, 58%) como un sólido blanco con dos rotámeros. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,7,50-7,25 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 6,25 (bs, 1H), 5,25 (s, 1H, minoritario), 4,87 (s, 1H, principal), 4,13 (s, 1H, principal), 3,87 (s, 1H, minoritario), 2,38-0,45 (m, 17H). ESI (M-H): 418.

El compuesto 62 se preparó de manera similar.

## Ejemplo 8

Ácido 3-[isopropil-(4-metilen-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico compuesto 28



## Etapa I

A una disolución de éster metílico del ácido 3-isopropilamino-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (1,5 g, 5,45 mmoles) en 1,2-dicloroetano se añadieron N-clorosuccinamida (0,940 g, 7,091 mmoles), trifetilfosfina (1,9 g, 7,091 mmoles) y ácido 4-oxociclohexanocarboxílico (800 mg, 5,455 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se extrajo con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía

## ES 2 345 438 T3

en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:hexano (1:4) como eluyente para obtener éster metílico del ácido 3-[isopropil-(4-oxo-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico. (1,2 g, 55%) como un jarabe. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,75-7,50 (m, 2H), 7,70-7,38 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,75-0,83 (m, 15H).

5

### Etapa II

Se añadió butil-litio (2,5 M, 0,9 ml, 2,280 mmoles) a una disolución fría (-78°C) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (939 mg, 2,630 mmoles) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se añadió a -78°C éster metílico del ácido 3-[isopropil-(4-oxo-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (700 mg, 1,754) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se paralizó añadiendo una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:hexano (1:4) para obtener éster metílico del ácido 3-[isopropil-(4-metilen-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (300 mg, 43%) como un sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,63 (d, 2H), 7,50-7,38 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,25 (m, 3H), 1,83-1,63 (m, 5H), 1,50 (m, 1H), 1,25 (d, 3H), 0,99 (d, 3H).

20

### Etapa III

Se recogió éster metílico del ácido 3-[isopropil-(4-metilen-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (50 mg, 0,126 mmoles) en una mezcla de THF:MeOH:H<sub>2</sub>O (3:2:1, 3 ml), y después se añadió una disolución acuosa 1N de LiOH·H<sub>2</sub>O (0,8 ml, 0,800 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Los disolventes se eliminaron, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó usando disolución al 10% de KHSO<sub>4</sub>. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloroformo y metanol (8:2) para obtener ácido 3-[isopropil-(4-metilen-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (compuesto 28) (25 mg, 52%) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,61 (d, J= 7Hz, 2H), 7,40-7,38 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,50 (d, J= 7,6Hz, 2H), 2,21-1,43 (m, 9H), 1,15 (bd, 3H), 0,93 (bd, 3H).

30

### Ejemplo 9

35

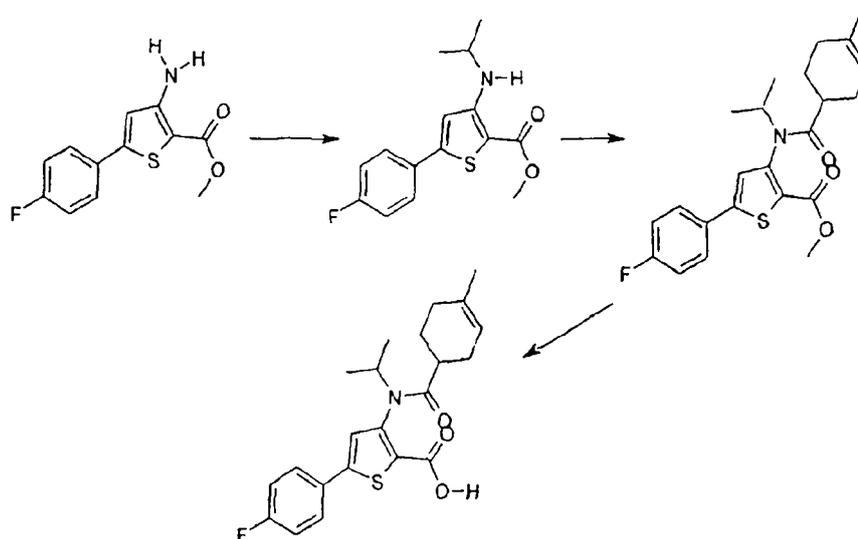
Ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-[isopropil-(4-metil-ciclohex-3-encarboxil)-amino]-tiofen-2-carboxílico compuesto 53

40

45

50

55



### Etapa I

60

A una disolución agitada de éster metílico del ácido 3-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiofen-2-carboxílico (500 mg, 2,0 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añadió secuencialmente 2-metoxipropeno (0,76 ml, 8,0 mmoles), AcOH (0,12 ml, 4,0 mmoles) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,848 mg, 8,0 mmoles), y se agitó durante 16 h. Se diluyó después con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La disolución acuosa se ajustó hasta pH = 7 añadiendo NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, el extracto combinado se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. La purificación sobre Bond Elute con hexano hasta EtOAc al 5%-hexano proporcionó éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-isopropilamino-tiofen-2-carboxílico (0,530 mg, 91% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,62 (d, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 1,35 (d, 6H).

65

## Etapa II

El cloruro de 4-metil-ciclohex-3-encarbonilo se preparó según el procedimiento dado a conocer en Journal of Organic Chemistry (1986) 51(23), p. 4485-8. Este cloruro de 4-metil-ciclohex-3-encarbonilo (0,121 g, 0,77 mmoles) se disolvió junto con éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-isopropilamino-tiofen-2-carboxílico (0,150 g, 0,51 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a reflujo. Después, los disolventes se eliminaron, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (8:2 hexano/EtOAc) para obtener 140 mg (66%) de éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-[isopropil-(4-metil-ciclohex-3-encarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,60 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 5,42-5,20 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 3,83 (d, 3H), 2,41-1,50 (m, 10H), 1,20 (m, 3H), 0,98 (d, 3H).

## Etapa III

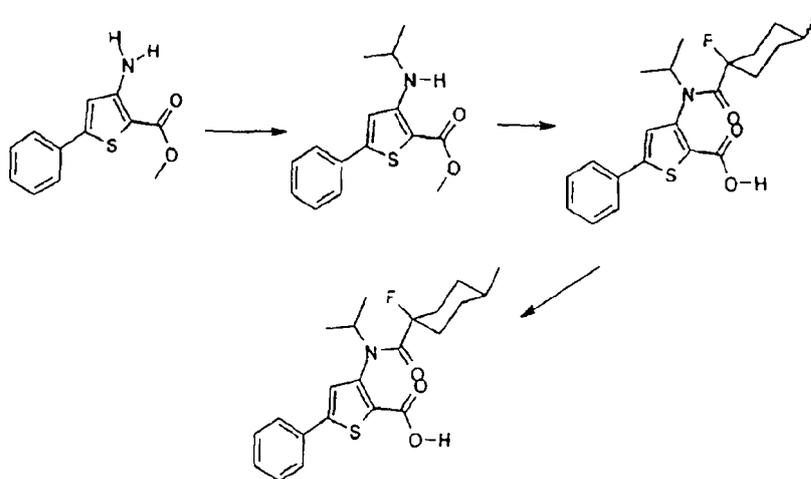
Se recogió éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-[isopropil-(4-metil-ciclohex-3-encarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (0,140 g, 0,34 mmoles) en una mezcla de THF:MeOH:H<sub>2</sub>O (3:2:1, 10 ml), y después se añadió una disolución acuosa 1N de LiOH·H<sub>2</sub>O (2,1 ml, 2,04 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 h. Los disolventes se eliminaron, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó usando una disolución de KHSO<sub>4</sub> al 10%. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa usando diclorometano:metanol (9:1) para obtener ácido 5-(4-fluorofenil)-3-[isopropil-(4-metil-ciclohex-3-encarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (compuesto 53) (31 mg, 23%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,81 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 5,38-5,16 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 2,20 (d, 2H), 1,95-1,20 (m, 8H), 1,12 (m, 3H), 0,90 (d, 3H).

El compuesto siguiente se sintetizó de manera similar:

Compuesto 17.

## Ejemplo 10

Ácido *trans*-3-[(1-fluoro-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico compuesto 9



## Etapa I

A una disolución agitada de éster metílico del ácido 3-amino-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (1,82 g, 7,8 mmoles) en 1,2-dicloroetano (40 ml) se añadió secuencialmente 2-metoxipropeno (3,0 ml, 31,2 mmoles), AcOH (1,8 ml, 31,2 mmoles) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,31 g, 15,6 mmoles), y se agitó durante 2 h. Después se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La disolución acuosa se ajustó hasta pH = 7 añadiendo NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, el extracto combinado se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. La purificación sobre Bond Elute con hexano hasta EtOAc al 5%-hexano proporcionó éster metílico del ácido 3-isopropilamino-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (2,07 g, 96% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,62 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 1,35 (d, 6H).

## Etapa II

Se preparó ácido cis/trans-1-fluoro-4-metil-ciclohexanocarboxílico según el procedimiento dado a conocer en Synthesis, abril (1998) p. 310-313. Se disolvió ácido cis/trans-1-fluoro-4-metil-ciclohexanocarboxílico (0,220 g, 1,37 mmoles) junto con PPh<sub>3</sub> (0,360 g, 1,37 mmoles) en 1,2-dicloroetano anhidro (20 ml) a 0°C. Después se añadieron NCS (0,181 g, 1,37 mmoles) y éster metílico del ácido 3-isopropilamino-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (0,290 g, 1,05 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a reflujo. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el bruto se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en placa de TLC preparativa (EtOAc al 20%/hexano) para obtener 171 mg (39%) de éster metílico del ácido cis/trans-3-[(1-fluoro-4-metil-ciclohexanocarboxil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): principal δ 6,61 (d, 2H), 6,40 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 4,93 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,18-1,30 (m, 7H), 1,20 (d, 3H), 1,10 (m, 2H), 0,96 (d, 3H), 0,81 (d, 3H).

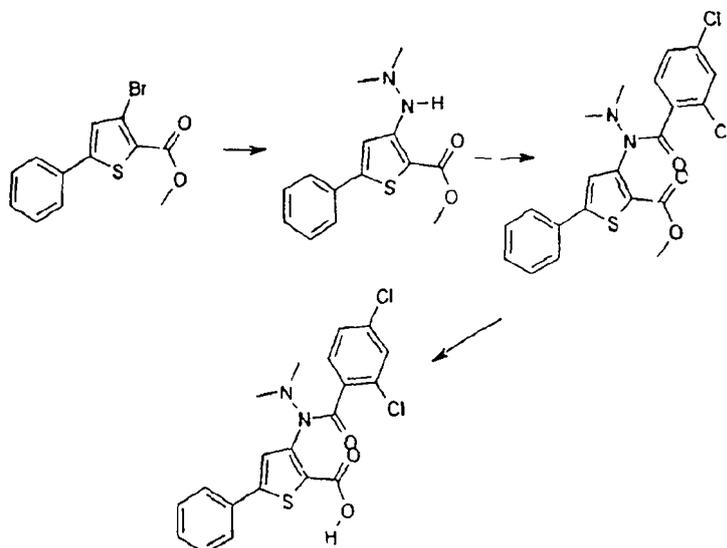
## Etapa III

Se recogió éster metílico del ácido 3-[(1-fluoro-4-metil-ciclohexanocarboxil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (0,049 g, 0,12 mmoles) en una mezcla de THF:MeOH:H<sub>2</sub>O (3:2:1, 10 ml), y después se añadió una disolución acuosa 1N de LiOH·H<sub>2</sub>O (0,35 ml, 0,35 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 h. Los disolventes se eliminaron, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó usando una disolución al 10% de KHSO<sub>4</sub>. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa usando diclorometano:metanol (9:1) para obtener ácido trans-3-[(1-fluoro-4-metil-ciclohexanocarboxil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 9) (9 mg, 19%). RMN <sup>1</sup>H (MeOD, 400 MHz): δ 6,75 (d, 2H), 6,41 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 2,1-1,85 (m, 4H), 1,59-1,24 (m, 3H), 1,22 (d, 3H), 1,10 (m, 2H), 0,99(d, 3H), 0,81 (d, 3H).

El siguiente compuesto se sintetizó de manera similar:

## Compuesto 10.

## Ejemplo 11

Ácido 3-[*N*-(2,4-dicloro-benzoil)-*N,N'*-dimetil-hidrazino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico compuesto 72

## Etapa I

A una disolución de éster metílico del ácido 3-bromo-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (0,500 g, 1,68 mmoles) en tolueno (10 ml) se añadió *N,N*-dimetil-hidrazina (0,121 g, 2,02 mmoles), carbonato de cesio (0,767 g, 2,36 mmoles), BINAP (0,106 g, 0,17 mmoles) y acetato de paladio (II) (0,019 g, 0,08 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 110°C. La mezcla se repartió entre tolueno (20 ml) y agua (20 ml), y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se lavó dos veces con tolueno (2 x 10 ml), y la capa de tolueno combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc al 10%/hexano) para obtener 0,350 g (75%) de éster metílico del ácido 3-(*N,N'*-dimetilhidrazino)-5-fenil-tiofen-2-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,71 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,65 (s, 6H).

## ES 2 345 438 T3

### Etapa II

A una disolución de éster metílico del ácido 3-(*N,N'*-dimetil-hidrazino)-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (0,200 g, 0,72 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 ml) en una atmósfera de  $N_2$  se añadió cloruro de 2,4-dicloro-benzoílo (0,228 g, 1,08 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a reflujo. Después, los disolventes se eliminaron, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (8:2 hexano/EtOAc) para obtener 0,017 g (5%) de éster metílico del ácido 3-[*N*-(2,4-dicloro-benzoil)-*N'*-dimetil-hidrazino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,62 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,52 (s, 6H).

### Etapa III

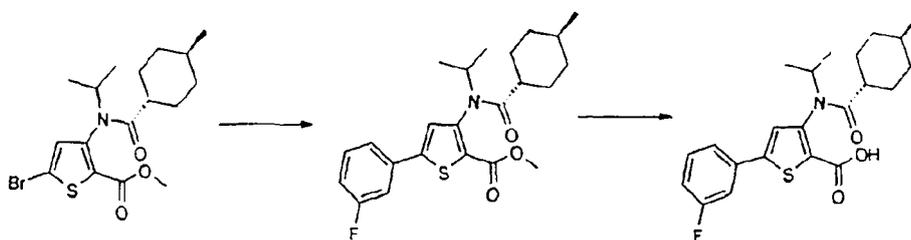
Se recogió éster metílico del ácido 3-[*N*-(2,4-dicloro-benzoil)-*N'*-dimetil-hidrazino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (0,050 g, 0,11 mmoles) en una mezcla de THF:MeOH:H<sub>2</sub>O (3:2:1, 10 ml) y después se añadió una disolución acuosa 1N de LiOH.H<sub>2</sub>O (0,67 ml, 0,67 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. Los disolventes se eliminaron, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó usando una disolución de KHSO<sub>4</sub> al 10%. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa usando diclorometano:metanol (9:1) para obtener ácido 3-[*N*-(2,4-dicloro-benzoil)-*N'*-dimetil-hidrazino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 72) (0,008 g, 17%). RMN  $^1H$  (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  7,81 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,54-7,40 (m, 5H), 2,42 (s, 6H).

El siguiente compuesto se sintetizó de manera similar:

Compuesto 64.

### Ejemplo 12

Ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-[isopropil-(4-metil-ciclohexano-carbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico compuesto 5



### Etapa I

A la mezcla de ácido 3-fluorobencenoborónico (25,0 mg, 0,180 mmoles) y éster metílico del ácido 5-bromo-3-[isopropil-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (24 mg, 0,060 mmoles) en una mezcla 5:1 de tolueno/MeOH (1,0 ml) se añadió una disolución de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7,0 mg, 0,006 mmoles, 10% en moles) en tolueno (0,5 ml), seguido de una disolución acuosa 2M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,06 ml, 0,120 mmoles). La mezcla de reacción resultante se calentó a 70°C durante 18 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se separó por filtración a través de MgSO<sub>4</sub> y se lavó con EtOAc. La evaporación del disolvente, y la purificación del residuo sobre TLC preparativa usando acetato de etilo/hexano (20:80) como eluyente proporcionó (25,0 mg, 99% de rendimiento) de éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-[isopropil-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz) 7,45-7,39 ppm (m, 2H); 7,34-7,31 ppm (m, 1H); 7,13-7,07 ppm (m, 1H); 7,06 ppm (s, 1H); 5,00-4,93 ppm (m, 1H); 3,85 ppm (s, 3H); 2,04-1,95 ppm (m, 1H); 1,74-1,57 ppm (m, 5H); 1,48-1,38 ppm (m, 1H); 1,36-1,27 ppm (m, 1H); 1,17 ppm (d, 3H); 0,94 ppm (d, 3H); 0,77 ppm (d, 3H); 0,73-0,55 ppm (m, 2H).

### Etapa II

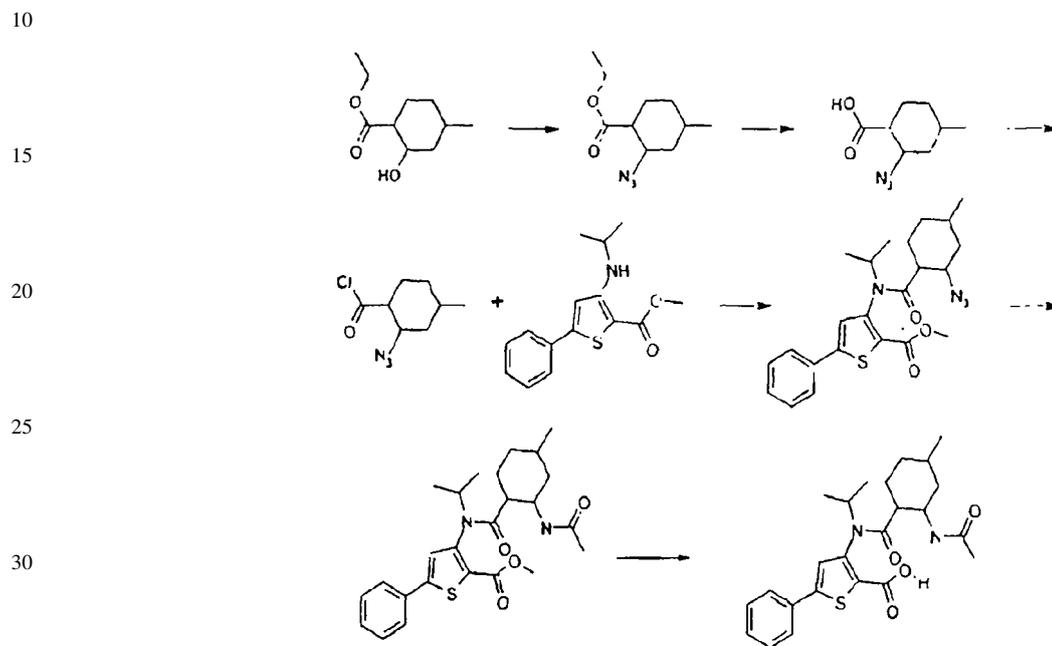
Se disolvió éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-[isopropil-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (25 mg, 0,060 mmoles) en una mezcla 4:1 de dioxano:H<sub>2</sub>O (0,8 ml), y después se añadió LiOH 1N (0,3 ml, 0,300 mmoles). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron y después se repartieron entre 10 ml de H<sub>2</sub>O acidificada hasta pH 4 y 10 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa de acetato de etilo combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener 20 mg (83%) de ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-[isopropil-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 5).

## ES 2 345 438 T3

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) 7,57-7,44 ppm (m, 3H); 7,39 ppm (s, 1H); 7,17-7,11 ppm (m, 1H); 4,87-4,81 ppm (m, 1H); 2,15-2,09 ppm (m, 1H); 1,82-1,78 ppm (m, 1H); 1,71-1,52 ppm (m, 4H); 1,42-1,25 ppm (m, 2H); 1,22 ppm (d, 3H); 1,00 ppm (d, 3H); 0,7 ppm (d, 3H); 0,73-0,56 ppm (m, 2H).

### 5 Ejemplo 13

Ácido 3-[(2-acetilamino-4-metil-ciclohexanocarboxil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico compuesto 12



#### Etapa I

40 Se disolvió éster etílico del ácido 2-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarboxílico (495 mg, 2,66 mmoles) en THF (13 ml), y después se añadieron azida difenilfosforfílica (680 ul, 3,19 mmoles) y trifenilfosfina (837 mg, 3,19 mmoles). La disolución resultante se enfrió en un baño de hielo, y se añadió azodicarboxilato de dietilo (502 ul, 3,19 mmoles). Tras agitar a la temperatura ambiente durante 20 horas, los disolventes se eliminaron, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0% hasta 3% de EtOAc/hexano) para obtener 365 mg (65%) de éster etílico del ácido 2-azido-4-metil-ciclohexanocarboxílico.

#### Etapa II

50 Se disolvió éster etílico del ácido 2-azido-4-metil-ciclohexanocarboxílico (425 mg, 2,01 mmoles) en una mezcla 4:1 de dioxano:H<sub>2</sub>O (20 ml), y después se añadió LiOH 1N (10 ml, 10,05 mmoles). Después de 35 minutos de agitación a temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron y después se repartieron entre 15 ml de H<sub>2</sub>O acidificada hasta pH 4 y 15 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa de acetato de etilo combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para obtener 166 mg de una mezcla 2:1 de ácido 2-azido-4-metil-ciclohexanocarboxílico y ácido 4-metil-ciclohex-1-encarboxílico.

#### Etapa III

60 A una disolución de la mezcla 2:1 de ácido 2-azido-4-metil-ciclohexanocarboxílico y ácido 4-metil-ciclohex-1-encarboxílico (166 mg, 0,91 mmoles) en diclorometano (9 ml) se añadió una disolución 2,0 M de cloruro de oxalilo (905 ul, 1,82 mmoles), seguido de 1 gota de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron entonces para obtener 182 mg (99%) de una mezcla 2:1 de cloruro del ácido 2-azido-4-metil-ciclohexanocarboxílico y cloruro del ácido 4-metil-ciclohex-1-encarboxílico.

65

## ES 2 345 438 T3

### Etapa IV

A una disolución de éster metílico del ácido 3-isopropilamino-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (227 mg, 0,824 mmoles) en 1,2-dicloroetano (2,5 ml) se añadió la mezcla 2:1 de cloruro del ácido 2-azido-4-metil-ciclohexanocarboxílico y cloruro del ácido 4-metil-ciclohex-1-encarboxílico (182 mg, 0,906 mmoles) disuelta en 1,2-dicloroetano (0,5 ml). La disolución resultante se agitó durante 18 h a 90°C, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 ml). La fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo (2 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0% hasta 20% de EtOAc/hexano) para obtener 178 mg (49%) de éster metílico del ácido 3-[(2-azido-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico.

### Etapa V

A éster metílico del ácido 3-[(2-azido-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (17,5 mg, 0,04 mmoles) en metanol (400 ul) se añadió ácido clorhídrico concentrado (15 ul), seguido de paladio al 10% sobre carbón (4 mg, 0,004 mmoles). La vasija de reacción se introdujo con 20 psi de hidrógeno y después se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El residuo se separó entonces por filtración a través de celita, se lavó con metanol y se evaporó para dar el producto bruto. Al producto bruto en diclorometano (400 ul) se añadió piridina (19 ul, 0,24 mmoles), seguido de anhídrido acético (15 ul, 0,16 mmoles) y una cantidad catalítica de DMAP. La disolución resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y después se paralizó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). La fase acuosa se separó y se lavó con diclorometano (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó entonces mediante cromatografía preparativa (EtOAc al 60%/hexano) para obtener 8,5 mg (47% durante dos etapas) de éster metílico del ácido 3-[(2-acetilamino-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico.

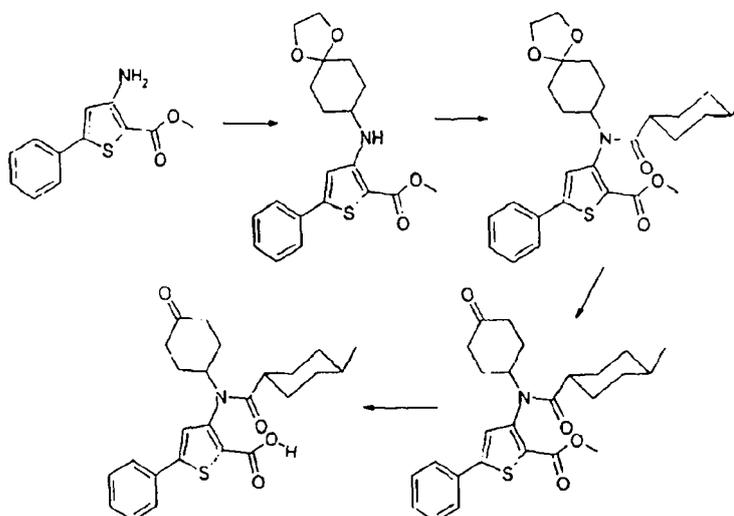
### Etapa VI

Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(2-acetilamino-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (8,5 mg, 0,019 mmoles) en una mezcla 4:1 de dioxano:H<sub>2</sub>O (250 ul), y después se añadió LiOH 1N (22 ul, 0,023 mmoles). Después de 22 horas de agitación a temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron y después se repartieron entre 5 ml de H<sub>2</sub>O acidificada hasta pH 4 y 5 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa de acetato de etilo combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar 7,5 mg (91%) de ácido 3-[(2-acetilamino-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 12).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,78-7,73 ppm (m, 2H); 7,60 ppm (s, 1H); 7,49-7,39 ppm (m, 3H); 4,84-4,77 ppm (m, 1H); 4,36-4,33 ppm (m, 1H); 2,50-2,45 ppm (m, 1H); 1,98 ppm (s 3H); 1,95-1,85 ppm (m, 2H); 1,73-1,49 ppm (m, 5H); 1,17 ppm (d, 3H); 0,94 ppm (d, 3H); 0,83-0,77 ppm (m y d, 4H).

### Ejemplo 13

Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico compuesto 13



## ES 2 345 438 T3

### Etapa I

5 A una suspensión de éster metílico del ácido 3-amino-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (987 mg, 4,23 mmoles) en THF seco (1,0 ml), a temperatura ambiente, se añadió cetal monoetilénico de la 1,4-ciclohexanodiona (661 mg, 4,23 mmoles), seguido de dicloruro de dibutilestaño (129 mg, 0,42 mmoles). Después de 5 min., se añadió fenilsilano (575  $\mu$ l, 4,65 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, momento en el que se obtuvo una disolución transparente. Ésta se concentró entonces, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0% hasta 30% de EtOAc/hexano) para obtener 1,22 g (77%) de éster metílico del ácido 3-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilamino)-5-fenil-tiofen-2-carboxílico.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,64-7,61 ppm (m, 2H); 7,42-7,33 ppm (m, 3H); 6,85 ppm (s, 1H); 3,96 ppm (s, 4H); 3,82 ppm (s, 3H); 3,49 ppm (bs, 1H); 2,06-2,00 ppm (m, 2H); 1,85-1,81 ppm (m, 2H); 1,79-1,63 ppm (m, 4H).

### 15 Etapa II

20 A ácido trans-4-metil-ciclohexanocarboxílico (148 mg, 1,044 mmoles) y trifenilfosfina (274 mg, 1,044 mmoles) disuelta en 1,2-dicloroetano (1,5 ml) se añadió N-clorosuccinimida (145 mg, 1,084 mmoles). Después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadió una disolución de éster metílico del ácido 3-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilamino)-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (300 mg, 0,803 mmoles) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó después durante 18 h a 90°C, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Ésta se entonces diluyó con acetato de etilo (10 ml), y se añadió una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 ml). La fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo (2 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0% hasta 30% de EtOAc/hexano) para obtener 265 mg (66%) de éster metílico del ácido 3-[(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,66-7,61 ppm (m, 2H); 7,47-7,38 ppm (m, 3H); 7,04 ppm (s, 1H); 4,72-4,64 ppm (m, 1H); 3,90-3,65 ppm (m, 7H); 2,04-1,89 ppm (m, 2H); 1,79-1,50 ppm (m, 10H); 1,49-1,37 ppm (m, 1H); 1,35-1,17 ppm (m, 3H); 0,77 ppm (d, 3H); 0,73-0,55 ppm (m, 2H).

### Etapa III

35 A éster metílico del ácido 3-[(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (401 mg, 0,806 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió una disolución 3N de HCl (4 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después se diluyó con acetato de etilo (10 ml), la capa orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0% hasta 40% de EtOAc/hexano) para obtener 315 mg (86%) de éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico.

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,64-7,62 ppm (m, 2H); 7,48-7,40 ppm (m, 3H); 7,02 ppm (s, 1H); 5,13-5,05 ppm (m, 1H); 3,86 ppm (s, 3H); 2,59-2,24 ppm (m, 5H); 2,15-2,09 ppm (m, 1H); 2,04-1,99 ppm (m, 1H); 1,78-1,60 ppm (m, 6H); 1,50-1,32 ppm (m, 3H); 0,78 ppm (d, 3H); 0,74-0,57 ppm (m, 2H).

### Etapa IV

50 Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (34 mg, 0,075 mmoles) en una mezcla 4:1 de dioxano:H<sub>2</sub>O (1 ml), y después se añadió LiOH 1N (375  $\mu$ l, 0,375 mmoles). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron y después se repartieron entre 5 ml de H<sub>2</sub>O acidificada hasta pH 4 y 5 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa de acetato de etilo combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener 17 mg (52%) de ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 13).

60 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) 7,64-7,62 ppm (m, 2H); 7,38-7,28 ppm (m, 3H); 7,26 ppm (s, 1H); 4,88-4,81 ppm (m, 1H); 2,55-2,41 ppm (m, 1H); 2,26-1,91 ppm (m, 3H); 1,88-1,26 ppm (m, 11H); 0,88-0,78 ppm (m, 1H); 0,69 ppm (d, 3H); 0,63-0,48 ppm (m, 2H).

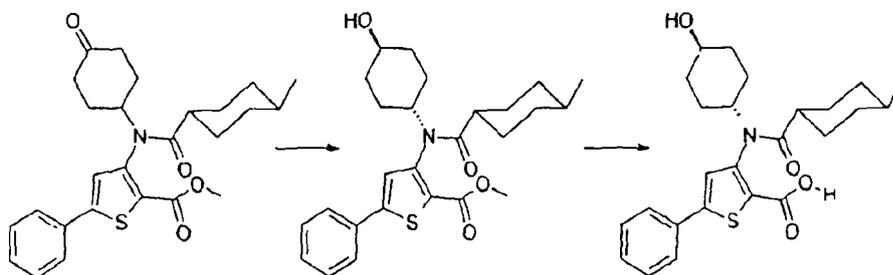
## Ejemplo 15

Ácido 3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexano-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico compuesto 15

5

10

15



## Etapa I

20

25

Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (55 mg, 0,121 mmoles) en metanol (1,2 ml), se enfrió hasta 0°C, y después se añadió borohidruro de sodio (4,6 mg, 0,121 mmoles). Después de 30 minutos de agitación a 0°C, la reacción se paralizó con una disolución de ácido clorhídrico al 10% (5 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa de acetato de etilo combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó entonces mediante cromatografía preparativa (MeOH al 3%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener 34 mg (62%) de éster metílico del ácido 3-[(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico.

30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,66-7,63 ppm (m, 2H); 7,48-7,39 ppm (m, 3H); 7,02 ppm (s, 1H); 4,62-4,54 ppm (m, 1H); 3,85 ppm (s, 3H); 3,46-3,39 ppm (m, 1H); 2,03-1,91 ppm (m, 4H); 1,83-1,78 ppm (m, 1H); 1,72-1,23 ppm (m, 10H); 1,07-0,97 ppm (m, 1H); 0,76 ppm (d, 3H); 0,73-0,55 ppm (m, 2H).

## Etapa II

35

40

Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (34 mg, 0,075 mmoles) en una mezcla 4:1 de dioxano:H<sub>2</sub>O (1 ml), y después se añadió LiOH 1N (375 ul, 0,375 mmoles). Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron y después se repartieron entre 5 ml de H<sub>2</sub>O acidificada hasta pH 4 y 5 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa de acetato de etilo combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener 21 mg (64%) de ácido 3-[(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 15).

45

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) 7,73-7,70 ppm (m, 2H); 7,46-7,37 ppm (m, 3H); 7,28 ppm (s, 1H); 4,47-4,41 ppm (m, 1H); 3,38-3,32 ppm (m, 1H); 2,14-2,08 ppm (m, 1H); 1,99-1,88 ppm (m, 4H); 1,80-1,77 ppm (bd, 1H); 1,70-1,51 ppm (m, 4H); 1,44-1,27 ppm (m, 5H); 1,10-1,03 ppm (m, 1H); 0,77 ppm (d, 3H); 0,72-0,55 ppm (m, 2H).

## Ejemplo 16

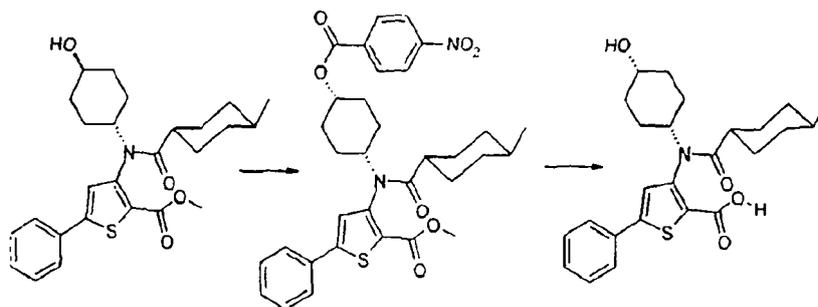
50

Ácido 3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexano-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico compuesto 47

55

60

65



## ES 2 345 438 T3

### Etapa I

Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (62 mg, 0,136 mmoles) en benceno (0,7 ml), y después se añadieron ácido p-nitrobenzoico (27 mg, 0,163 mmoles) y trifetilfosfina (43 mg, 0,163 mmoles). La disolución resultante se enfrió en un baño de hielo, y se añadió azodicarboxilato de dietilo (26 ul, 0,163 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 22 horas, los disolventes se eliminaron, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (EtOAc al 30%/hexano) para obtener 44 mg (54%) de éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-[4-(4-nitro-benzoiloxi)-ciclohexil]-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,91-7,83 ppm (m, 4H); 7,69-7,64 ppm (m, 2H); 7,50-7,47 ppm (m, 3H); 7,16 ppm (s, 1H); 5,24 ppm (bs, 1H); 4,82-4,74 ppm (m, 1H); 3,86 ppm (s, 3H); 2,13-1,90 ppm (m, 4H); 1,82-1,59 ppm (m, 9H); 1,50-1,39 ppm (m, 1H); 1,37-1,24 ppm (m, 2H); 0,78 ppm (d, 3H); 0,75-0,59 ppm (m, 2H).

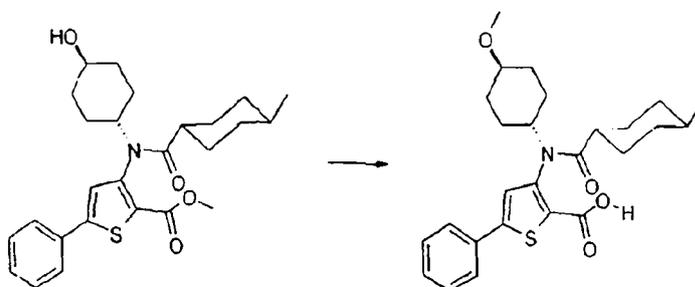
### Etapa II

Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-[4-(4-nitro-benzoiloxi)-ciclohexil]-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (44 mg, 0,073 mmoles) en una mezcla 4:1 de dioxano:H<sub>2</sub>O (1 ml), y después se añadió LiOH 1N (365 ul, 0,365 mmoles). Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron y después se repartieron entre 5 ml de H<sub>2</sub>O acidificada hasta pH 4 y 5 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa de acetato de etilo combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener 15 mg (47%) de ácido 3-[(4-hidroxiciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) 7,64-7,61 ppm (m, 2H); 7,37-7,27 ppm (m, 3H); 7,20 ppm (s, 1H); 4,43-4,37 ppm (m, 1H); 3,79 ppm (bs, 1H); 2,08-2,02 ppm (m, 1H); 1,77-1,43 ppm (m, 13H); 1,36-1,24 ppm (m, 2H); 0,68 ppm (d, 3H); 0,64-0,50 ppm (m, 2H).

### Ejemplo 17

Ácido 3-[(4-metoxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexano-carboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico compuesto 46



### Etapa I

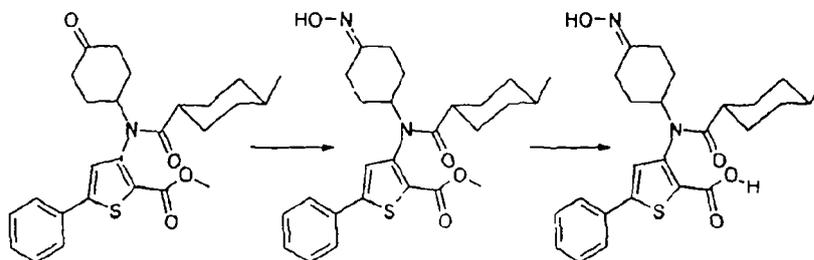
Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (27 mg, 0,059 mmoles) en THF (0,6 ml), se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo, y se añadió hidruro de sodio al 60% (5 mg, 0,118 mmoles), seguido de una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio. Tras agitar durante 1 hora, se añadió yodometano (37 ul, 0,590 mmoles), y la reacción se agitó adicionalmente durante 3 horas. Ésta se paralizó entonces con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa de acetato de etilo combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener 5 mg (18%) de ácido 3-[(4-metoxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (compuesto 46).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,67-7,65 ppm (m, 2H); 7,47-7,40 ppm (m, 3H); 7,05 ppm (s, 1H); 4,59 ppm (bs, 1H); 3,28 ppm (s, 3H); 3,06-2,97 ppm (m, 1H); 2,18-2,01 ppm (m, 4H); 1,94-1,90 ppm (m, 1H); 1,74-1,25 ppm (m, 11H); 0,77 ppm (d, 3H); 0,71-0,61 ppm (m, 2H).

## ES 2 345 438 T3

### Ejemplo 18

#### Ácido 3-[(4-hidroxiimino-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico compuesto 16



#### Etapa I

Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (67 mg, 0,148 mmoles) en metanol (1,5 ml), y se añadió sal de hidrocloreto de hidroxilamina (62 mg, 0,888 mmoles). Tras agitar durante 2 horas a temperatura ambiente y 2 horas a reflujo, el pH de la disolución se ajustó hasta 8-9 mediante adición de una disolución al 10% de hidróxido de sodio. La disolución resultante se puso entonces a reflujo durante 30 minutos y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después se paralizó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0% hasta 60% de EtOAc/hex) para obtener 49 mg (71%) de éster metílico del ácido 3-[(4-hidroxiimino-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,63-7,60 ppm (m, 2H); 7,47-7,39 ppm (m, 3H); 6,98 ppm (s, 1H); 4,90-4,82 ppm (m, 1H); 3,84 ppm (s, 3H); 3,39-3,29 ppm (m, 1H); 2,44-2,20 ppm (m, 2H); 2,13-2,09 ppm (m, 1H); 2,04-1,73 ppm (m, 4H); 1,70-1,57 ppm (m, 4H); 1,50-1,22 ppm (m, 4H); 1,13-1,02 ppm (m, 1H); 0,77 ppm (d, 3H); 0,73-0,55 ppm (m, 2H).

#### Etapa II

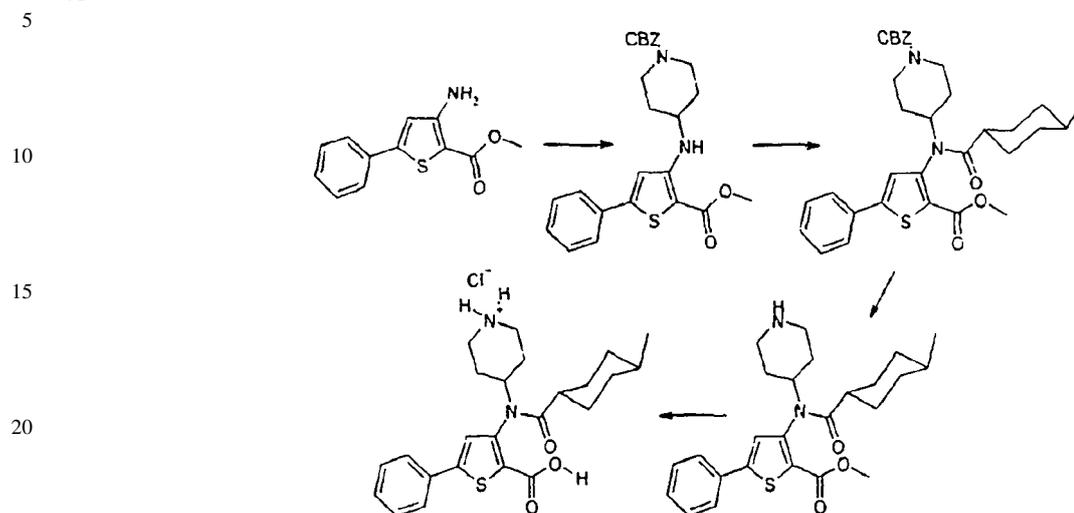
Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(4-hidroxiimino-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (34 mg, 0,073 mmoles) en una mezcla 4:1 de dioxano:H<sub>2</sub>O (1 ml), y después se añadió LiOH 1N (365 ul, 0,365 mmoles). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron y después se repartieron entre 5 ml de H<sub>2</sub>O acidificada hasta pH 4 y 5 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa de acetato de etilo combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener 15 mg (45%) de ácido 3-[(4-hidroxiimino-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico Compuesto 16.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) 7,72-7,69 ppm (m, 2H); 7,50-7,36 ppm (m, 3H); 7,29 ppm (s, 1H); 4,73-4,70 ppm (m, 1H); 3,42-3,31 ppm (m, 1H); 2,42-2,07 ppm (m, 5H); 1,89-1,28 ppm (m, 9H); 1,18-1,03 ppm (m, 1H); 0,78 ppm (d, 3H); 0,73-0,56 ppm (m, 2H).

El compuesto 25 se preparó de manera similar.

## Ejemplo 19

Ácido 3-[(1-etil-3-metilamino-propil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico compuesto 41



## Etapa I

A una disolución agitada de éster metílico del ácido 3-amino-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (1,0 g, 4,29 mmoles) en THF (1,0 ml) se añadió la cetona (1,0 g, 4,29 mmoles), dicloruro de dibutilestaño (130 mg, 0,43 mmoles) y fenilsilano (582  $\mu$ l, 4,72 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se paralizó entonces con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , y la mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc. Después, los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0% hasta 30% de EtOAc/hex) para dar 1,86 g (96%) de éster bencílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-5-fenil-tiofen-3-ilamino)-piperidin-1-carboxílico.

## Etapa II

A una disolución agitada de ácido trans-4-metilciclohexílico (637 mg, 4,48 mmoles) en diclorometano (22 ml) se añadió una disolución de cloruro de oxalilo (2M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4,5 ml), seguido de 2 gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se evaporó para eliminar el disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una disolución agitada de éster bencílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-5-fenil-tiofen-3-ilamino)-piperidin-1-carboxílico (1,01 g, 2,24 mmoles) en dicloroetano (7,5 ml) se añadió cloruro de trans-4-metilciclohexilo (720 mg, 4,48 mmoles). La mezcla de reacción resultante se calentó durante 17 h a  $90^\circ\text{C}$ , se enfrió hasta la temperatura ambiente, se paralizó con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , y después se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron entonces con salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0% hasta 25% de EtOAc/hex) para dar 1,00 g (78%) de éster bencílico del ácido 4-[(2-metoxicarbonil-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexano-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,65-7,62 ppm (m, 2H); 7,49-7,40 ppm (m, 3H); 7,31-7,23 ppm (m, 5H); 7,0 ppm (s, 1H); 5,05 ppm (s, 2H); 4,82-4,76 ppm (m, 1H); 4,19 ppm (bs, 2H); 3,85 ppm (s, 3H); 2,87 ppm (bs, 2H); 2,03-1,58 ppm (m, 9H); 1,49-1,28 ppm (m, 2H); 1,10 ppm (bs, 2H); 0,78 ppm (d, 3H); 0,73-0,56 ppm (m, 2H).

## Etapa III

A una disolución de éster bencílico del ácido 4-[(2-metoxicarbonil-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (506 mg, 0,88 mmoles) en una mezcla 6:1 de acetato de etilo y metanol (7 ml) se añadió el paladio sobre carbón (103 mg, 0,097 mmoles). La mezcla de reacción resultante se colocó en una atmósfera de  $\text{H}_2$  (25 psi), se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, y después se filtró sobre celita y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100/90/16/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ ) para dar 287 mg (74%) de éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7,64-7,61 ppm (m, 2H); 7,46-7,38 ppm (m, 3H); 7,04 ppm (s, 1H); 4,74-4,68 ppm (m, 1H); 3,84 ppm (s, 3H); 3,13-3,03 ppm (m, 2H); 2,78-2,67 ppm (m, 2H); 2,03-1,92 ppm (m, 2H); 1,77-1,74 ppm (m, 1H); 1,69-1,13 ppm (m, 9H); 0,77 ppm (d, 3H); 0,72-0,59 ppm (m, 2H).

## ES 2 345 438 T3

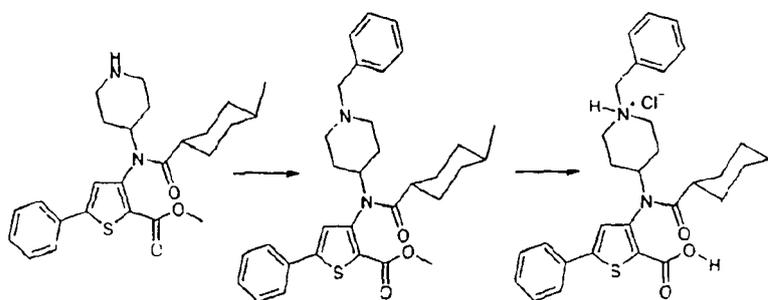
### Etapa IV

Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-piperidin-4-il-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (20 mg, 0,045 mmoles) en una mezcla 4:1 de dioxano:H<sub>2</sub>O (0,5 ml), y después se añadió LiOH 1N (135 ul, 0,135 mmoles). Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó hasta pH 3-4 con una disolución de ácido clorhídrico al 10%, y después los disolventes se eliminaron. Se diluyó adicionalmente en agua fría (1 ml) y se filtró para dar 16 mg (84%) de ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-piperidin-4-il-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 41).

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) 7,78-7,75 ppm (m, 2H); 7,50-7,41 ppm (m, 4H); 4,77-4,69 ppm (m, 1H); 3,47-3,36 ppm (m, 2H); 3,16-3,06 ppm (m, 2H); 2,24-2,21 ppm (m, 1H); 2,15-2,07 ppm (m, 2H); 1,91-1,80 ppm (m, 1H); 1,76-1,51 ppm (m, 6H); 1,44-1,26 ppm (m, 2H); 0,79 ppm (d, 3H); 0,76-0,60 ppm (m, 2H).

### Ejemplo 20

*Ácido 3-[(1-(bencil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexano-carboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico compuesto 52*



### Etapa I

A éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-piperidin-4-il-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (43 mg, 0,098 mmoles) en dicloroetano (1,0 ml) se añadió benzaldehído (15 ul, 0,146 mmoles), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (41 mg, 0,195 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se paralizó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Después, los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (EtOAc al 50% /hex) para dar 32 mg (61%) de éster metílico del ácido 3-[(1-bencil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico.

### Etapa II

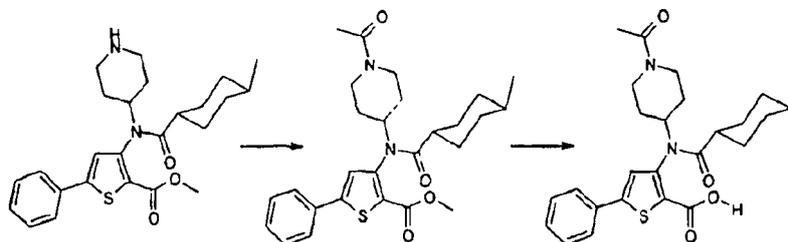
Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(1-bencil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (32 mg, 0,060 mmoles) en una mezcla 4:1 de dioxano:H<sub>2</sub>O (0,5 ml), y después se añadió LiOH 1N (180 ul, 0,180 mmoles). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente y 4 horas a reflujo, los disolventes se eliminaron y después se repartieron entre 5 ml de H<sub>2</sub>O acidificada hasta pH 4 y 5 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa de acetato de etilo combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener 22 mg (71%) de ácido 3-[(1-bencil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (compuesto 52).

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400 MHz) 7,41-7,36 ppm (m, 4H); 7,31-7,28 ppm (m, 6H); 6,82 ppm (s, 1H); 4,80-4,73 ppm (m, 1H); 4,37 ppm (d, 1H); 3,65 ppm (bd, 1H); 3,53 ppm (d, 1H); 3,10 ppm (bd, 1H); 2,63 ppm (t, 1H); 2,47 ppm (t, 1H); 2,10-2,06 ppm (m, 2H); 1,85-1,63 ppm (m, 4H); 1,57-1,38 ppm (m, 4H); 1,28-1,18 ppm (m, 2H); 0,66 ppm (d, 3H); 0,62-0,50 ppm (m, 2H).

## ES 2 345 438 T3

### Ejemplo 21

#### Ácido 3-[(1-acetil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico compuesto 48



#### Etapa I

A éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (58 mg, 0,132 mmoles) en diclorometano (1,3 ml) se añadió piridina (64 ul, 0,789 mmoles), seguido de anhídrido acético (50 ul, 0,526 mmoles) y una cantidad catalítica de DMAP. La disolución resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, y después se paralizó con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml). La fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó entonces mediante cromatografía preparativa (100/90/16/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ ) para obtener 50 mg (78%) de éster metílico del ácido 3-[(1-acetil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico.

#### Etapa II

Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(1-acetil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (50 mg, 0,104 mmoles) en una mezcla 4:1 de dioxano: $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml), y después se añadió  $\text{LiOH}$  1N (310 ul, 0,310 mmoles). Después de 5 horas de agitación a temperatura ambiente y 4 horas a reflujo, los disolventes se eliminaron y después se repartieron entre 5 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  acidificada hasta pH 4 y 5 ml de  $\text{EtOAc}$ . La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa de acetato de etilo combinada se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (100/90/16/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ ) para obtener 27 mg (56%) de ácido 3-[(1-acetil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 48).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) mezcla 1:1 de rotámeros 7,75-7,73 ppm (m, 2H); 7,48-7,40 ppm (m, 3H); 7,37 ppm (s, 1H); 4,74-4,51 ppm (m, 1H); 3,99-3,90 ppm (m, 1H); 3,23-3,12 ppm (m, 1H); 2,70-2,60 ppm (m, 1H); 2,27-2,00 ppm (m, 2H); 2,04 ppm (s, 1,5H); 2,00 ppm (s, 1,5H); 1,96-1,87 ppm (m, 1H); 1,77-1,06 ppm (m, 9H); 0,78 ppm (d, 3H); 0,73-0,57 ppm (m, 2H).

El compuesto 63 se preparó de manera similar. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) mezcla 1:1 de rotámeros 7,91 ppm (s, 0,5H); 7,88 ppm (s, 0,5H); 7,75-7,72 ppm (m, 2H); 7,48-7,39 ppm (m, 3H); 7,37 ppm (s, 0,5H); 7,36 ppm (s, 0,5H); 4,78-4,68 ppm (m, 1H); 4,42-4,31 ppm (m, 1H); 3,79-3,63 ppm (m, 1H); 3,26-3,15 ppm (m, 1H); 2,78-2,66 ppm (m, 1H); 2,12-1,91 ppm (m, 3H); 1,76-1,04 ppm (m, 9H); 0,78 ppm (d, 3H); 0,73-0,57 ppm (m, 2H).

El Compuesto 23, el Compuesto 39, el Compuesto 40 se prepararon como se describe en el Ejemplo 24.

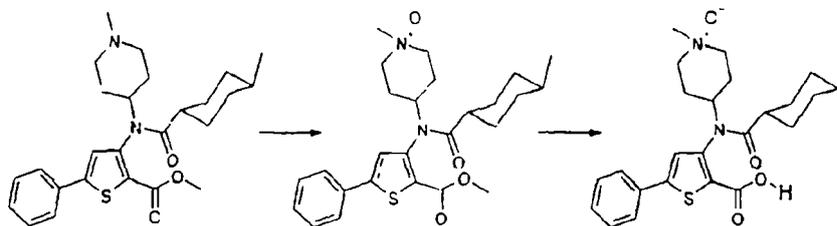
Compuesto 23: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 7,65-7,63 ppm (m, 2H); 7,25 ppm (s, 1H); 7,16-7,12 ppm (m, 2H); 4,76-4,70 ppm (m, 1H); 3,53-3,46 ppm (m, 1H); 3,17-3,04 ppm (m, 2H); 2,80 ppm (s, 3H); 2,23-2,09 ppm (m, 3H); 2,01-1,92 ppm (m, 1H); 1,82-1,79 ppm (m, 1H); 1,70-1,48 ppm (m, 5H); 1,41-1,25 ppm (m, 2H); 0,77 ppm (d, 3H); 0,73-0,54 ppm (m, 2H).

Compuesto 39: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 7,77-7,74 ppm (m, 2H); 7,50-7,40 ppm (m, 4H); 4,77-4,71 ppm (m, 1H); 3,62-3,54 ppm (m, 2H); 3,15-3,04 ppm (m, 4H); 2,29-2,08 ppm (s, 3H); 1,97-1,88 ppm (m, 1H); 1,78-1,51 ppm (m, 6H); 1,45-1,34 ppm (m, 1H); 1,30-1,26 ppm (m, 1H); 1,28 ppm (t, 3H); 0,79 ppm (d, 3H); 0,76-0,59 ppm (m, 2H).

Compuesto 40: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) 7,76-7,74 ppm (m, 2H); 7,49-7,40 ppm (m, 4H); 4,78-4,72 ppm (m, 1H); 3,51-3,42 ppm (m, 3H); 3,22-3,13 ppm (m, 2H); 2,30-2,09 ppm (s, 3H); 2,00-1,91 ppm (m, 1H); 1,78-1,51 ppm (m, 7H); 1,47-1,34 ppm (m, 1H); 1,30 ppm (d, 6H); 0,79 ppm (d, 3H); 0,74-0,59 ppm (m, 2H).

## Ejemplo 22

Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-(1-metil-1-oxi-piperidin-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico compuesto 65



## Etapa I

Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (42 mg, 0,092 mmoles) en diclorometano (1,8 ml), y después se añadió ácido m-cloroperoxisbenzoico (27 mg, 0,111 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, los disolventes se eliminaron, y el residuo se diluyó con acetato de etilo (5 ml). Esta disolución se lavó adicionalmente con una disolución al 10% de hidróxido de sodio (2 x 5 ml), con salmuera (5 ml), y después se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para obtener 33 mg (77%) de éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-(1-metil-1-oxi-piperidin-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7,64-7,61 ppm (m, 2H); 7,45-7,37 ppm (m, 3H); 7,10 ppm (s, 1H); 4,76-4,68 ppm (m, 1H); 3,83 ppm (s, 3H); 3,34-3,22 ppm (m, 4H); 3,18 ppm (s, 3H); 2,85 ppm (bs, 2H); 2,57-2,47 ppm (m, 1H); 2,23-2,14 ppm (m, 1H); 2,03-1,96 ppm (m, 1H); 1,90-1,87 ppm (m, 1H); 1,70-1,58 ppm (m, 3H); 1,46-1,35 ppm (m, 1H); 1,31-1,22 ppm (m, 2H); 0,76 ppm (d, 3H); 0,71-0,56 ppm (m, 2H).

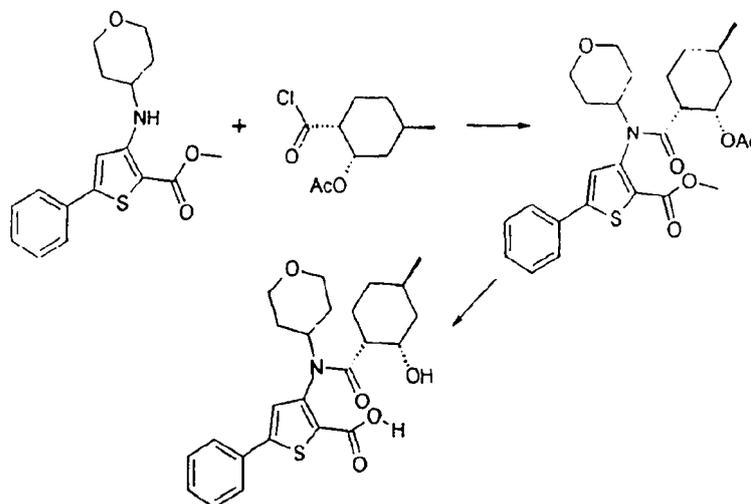
## Etapa II

Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-(1-metil-1-oxi-piperidin-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (33 mg, 0,070 mmoles) en una mezcla 4:1 de dioxano:H<sub>2</sub>O (0,7 ml), y después se añadió LiOH 1N (210 ul, 0,210 mmoles). Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó hasta pH 3-4 con una disolución de ácido clorhídrico al 10%, y después los disolventes se eliminaron. Se diluyó adicionalmente en agua fría (1 ml) y se filtró para dar 23 mg (72%) de ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-(1-metil-1-oxi-piperidin-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 65).

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) 7,74-7,72 ppm (m, 2H); 7,48-7,39 ppm (m, 3H); 7,38 ppm (s, 1H); 4,75-4,67 ppm (m, 1H); 3,80-3,65 ppm (m, 4H); 3,42 ppm (s, 3H); 2,32-2,21 ppm (m, 1H); 2,17-1,95 ppm (m, 4H); 1,81-1,71 ppm (m, 2H); 1,66-1,28 ppm (m, 5H); 0,78 ppm (d, 3H); 0,76-0,59 ppm (m, 2H).

## Ejemplo 23

Ácido 3-[(2-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarboxil)-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico compuesto 31



## ES 2 345 438 T3

### Etapa I

Acilación usando trifetilfosfina en 1,2-dicloroetano a reflujo como se describe para el Ejemplo 25, Etapa VI.

5

### Etapa II

Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(2-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (31 mg, 0,062 mmoles) en una mezcla 4:1 de dioxano:H<sub>2</sub>O (0,6 ml), y se añadió después LiOH 1N (310 ul, 0,310 mmoles). Después de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron y después se repartieron entre 5 ml de H<sub>2</sub>O acidificada hasta pH 4 y 5 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa de acetato de etilo combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 14 mg (52%) de ácido 3-[(2-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 31).

15

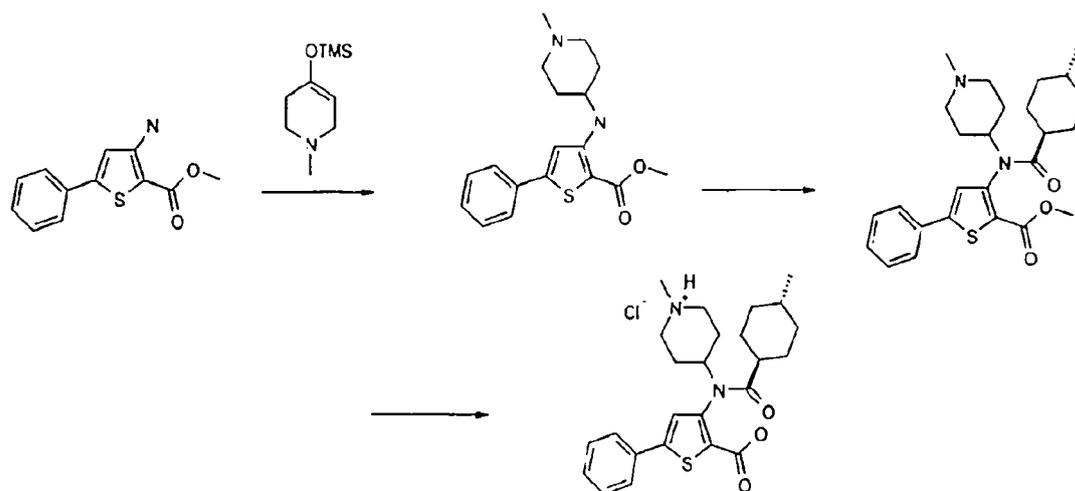
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) 7,80-7,75 ppm (m, 2H); 7,50-7,40 ppm (m, 4H); 4,80-4,68 ppm (m, 1H); 4,15 ppm (s, 1H); 4,00-3,85 ppm (m, 2H); 3,55-3,40 ppm (m, 2H); 2,35-2,15 ppm (m, 1H); 2,00-1,45 ppm (m, 4H); 1,40-1,25 ppm (m, 2H); 0,75 ppm (d, 3H); 0,73-0,55 ppm (m, 2H).

20

### Ejemplo 24

Cloruro de 4-[(2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio compuesto 11

25



40

45

50

### Etapa I

- (a) A una disolución agitada de 1-metil-piperidin-4-ona (6,0 g, 53 mmoles, 6,52 ml) y Et<sub>3</sub>N (14,16 g, 140 mmoles, 19,5 ml) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió clorotrimetilsilano (7,6 g, 70 mmoles, 8,88 ml) gota a gota durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se calentó lentamente hasta reflujo a 110°C, se agitó a la misma temperatura durante 24 h, se añadió una cantidad adicional de clorotrimetilsilano (4,44 ml), se calentó durante 24 h (tómese una alícuota de ella y sométase a RMN <sup>1</sup>H), se enfrió hasta la temperatura ambiente, el sólido se separó por filtración, el sólido se lavó con n-pentano. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio, y después se diluyó con n-pentano, y el sólido se separó por filtración. La disolución resultante se concentró en un evaporador giratorio seguido de alto vacío para proporcionar la 1-metil-4-trimetilsilaniloxi-1,2,3,6-tetrahidropiridina (9,68 g; la RMN <sup>1</sup>H mostró una relación de alrededor de 10:1 de sililenoéter y material de partida). El producto bruto se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- (b) A una disolución agitada de 3-amino-5-feniltiofen-carboxilato de metilo (233 mg, 1,0 mol) y 1-metil-4-trimetilsilaniloxi-1,2,3,6-tetrahidropiridina (370 mg, 2,0 mmoles) en dicloroetano (3,0 ml) se añadió AcOH (0,114 ml, 2,0 eq.) seguido de la adición de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (424 mg, 2,0 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante el fin de semana, se añadió NaOH al 10% ac. (hasta

65

## ES 2 345 438 T3

que se puso básica), y después de 30 min. la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con salmuera y se secó. El producto bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice usando EtOAc al 20%/hexano para el material de partida sin reaccionar, seguido de CHCl<sub>3</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N (180/16/1), lo que proporcionó el éster metílico del ácido 3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (240 mg, 73%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,64-7,6 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 3H), 6,83 (brs, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,46-3,4 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,26-2,2 (m, 4H), 1,72-1,62 (m, 2H).

### Etapa II

- (a) A una disolución agitada de ácido *trans*-4-metilciclohexílico (656 mg, 4,6 mmoles) en diclorometano (23 ml) se añadió una disolución de cloruro de oxalilo (2 M, 4,6 ml) en diclorometano, seguido de 2-3 gotas de DMF (con aguja de calibre 22). Tras agitar durante 2 h, el disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo se eliminaron en un evaporador giratorio, la cantidad en trazas de disolventes se eliminó a bajo vacío (nota: el producto es muy volátil, no aplicar vacío durante un tiempo prolongado, alrededor de 1-2 min). El cloruro de 4-metil-ciclohexanocarbonilo bruto se usó inmediatamente en la siguiente etapa.
- (b) A una disolución agitada del éster metílico del ácido 3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (540 mg, 1,636 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se añadió cloruro de *trans*-4-metil-ciclohexanocarbonilo, seguido de PPh<sub>3</sub> (429 mg, 1,635). La mezcla de reacción resultante se calentó durante 48 h a 90°C, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se basificó con una disolución ac. al 10% de NaOH, y después se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó, se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 200/90/16/1 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CHCl<sub>3</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N); eluyó primero éster metílico del ácido 3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (760 mg, que se contaminó con ácido ciclohexílico), seguido de material de partida (270 mg). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,64-7,6 (m, 2H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 4,68-4,58 (m), 3,84 (s, 3H), 2,95-2,8 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,2-1,26 (m, 14H), 0,767 (d, J= 6,6, 3H), 0,74-0,56 (m, 2H).

### Etapa III

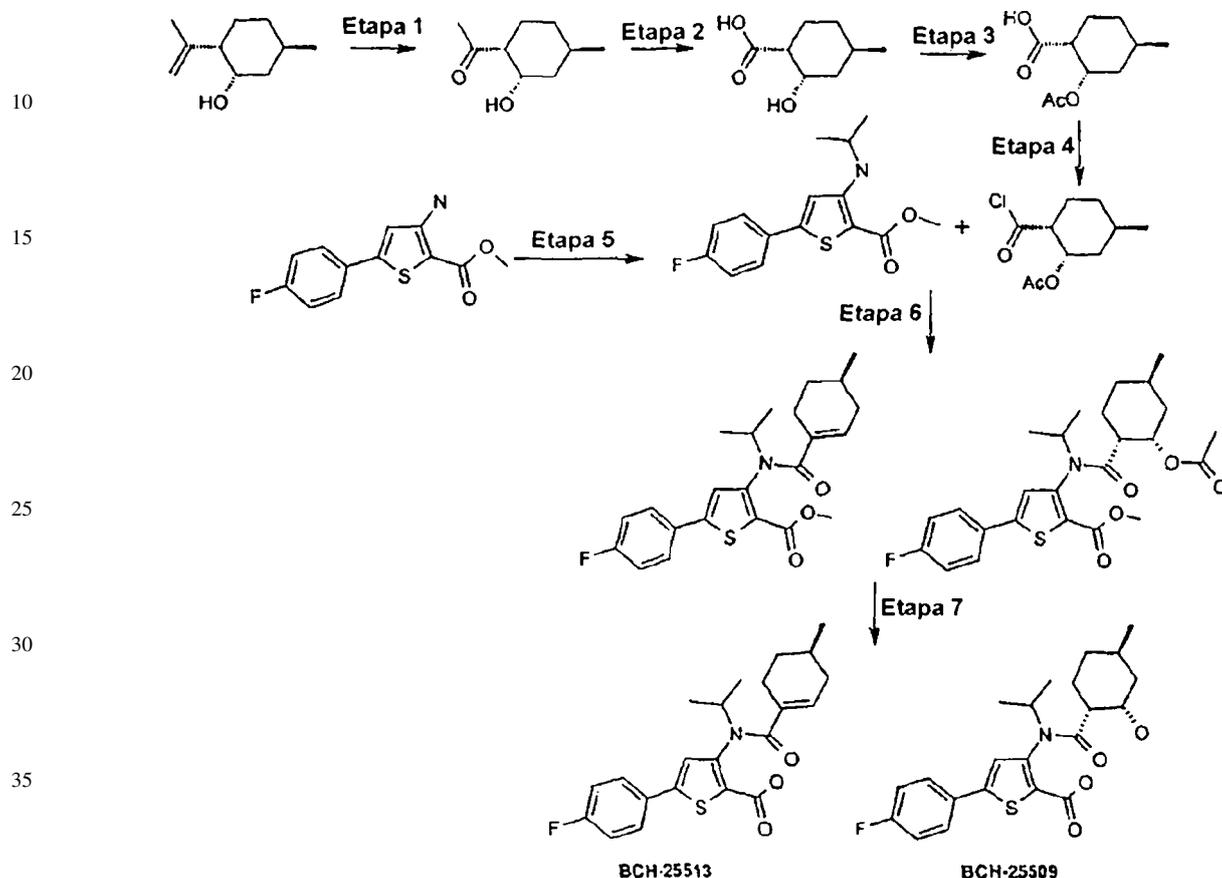
Una mezcla de éster metílico del ácido 3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (176 mg, 0,387 mmoles) y LiOH.monohidratado (48,8 mg, 1,16 mmoles, 4,0 eq) en dióxano:agua (3:1, 3,9 ml, 0,1 M) se calentó a 50°C durante 5 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1N ac., se concentró, se diluyó con una pequeña cantidad de agua, y el producto se separó por filtración, y después se secó (136 mg), el cual se trituró con hexanos varias veces para eliminar el ácido 4-metilciclohexílico, lo que proporcionó cloruro de 4-[(2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-1-metil-piperidinio (Compuesto 11), (101 mg, 60% de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 7,76-7,72 (m, 2H), 7,5-7,38 (m, 4H), 4,8-4,65 (m, 1H), 3,6-3,4 (m, 2H), 3,25-3,2 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 2,3-1,2 (m, 12H), 0,78 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 0,96-0,58 (m, 2H).

(Esquema pasa a página siguiente)

## Ejemplos 25

Ácido (4R)-5-(4-fluoro-fenil)-3-[isopropil-(4-metil-ciclohex-1-encarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico Compuesto 26  
 y ácido (1R,2S,4R)-5-(4-fluoro-fenil)-3-[(2-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-tiofen-2-carboxí-  
 lico Compuesto 24



El compuesto (1S,2R,5R)-2-isopropenil-5-metil-ciclohexanol se preparo como se describe en Tetrahedron Letter, (1993), vol.,49, p 6429-6436.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 4,95 ppm (s, 1H); 4,78 ppm (s, 1H); 3,99 ppm (s, 1H); 2,01-1,95 ppm (m, 2H); 1,79 ppm (s, 3H); 1,79-1,66 ppm (m, 3H); 1,48-1,42 ppm (m, 1H); 1,16-1,09 ppm (m, 1H); 1,00-0,87 ppm (m, 2H); 0,88 ppm (d, 3H).

## Etapa I

A (1S,2R,5R)-2-isopropenil-5-metil-ciclohexanol (2,07 g, 13,42 mmoles) en DCM (67 ml) y MeOH (1,6 ml) a -78°C se burbujó ozono/gas oxígeno hasta que la mezcla de reacción se puso azul, y el exceso de ozono se eliminó por lavado con oxígeno. Se añadió sulfuro de dimetilo (4,9 ml) a la misma temperatura, se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente, se agitó durante toda la noche, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna usando 10-20% de EtOAc/hexano para dar (1R,2S,4R)-1-(2-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-etanona (1,40 g, 67%) como un aceite. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 4,29-4,27 ppm (m, 1H); 2,40-2,35 ppm (m, 1H); 2,19 ppm (s, 3H); 1,91-1,73 ppm (m, 5H); 1,05-0,91 ppm (m, 2H); 0,88 ppm (d, 3H).

## Etapa II

A una disolución de NaOH enfriada con hielo (4,8 g, 119,2 mmoles) en agua (40 ml) y 1,4-dioxano (30 ml) se añadió bromo (1,5 ml, 29,57 mmoles). A la disolución amarilla resultante de NaOBr se añadió gota a gota una disolución de (1R,2S,4R)-1-(2-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-etanona (1,4 g, 8,962 mmoles) en dioxano (130 ml) y agua (35 ml). La disolución resultante se agitó durante 3 h a 10-15°C. La disolución en exceso de NaOBr se descompuso añadiendo una disolución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1,1 g en 11 ml de agua), se acidificó con HCl al 10%, y se extrajo con DCM. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar ácido (1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-metil-ciclohexano-carboxílico (1,30 g, 92%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 4,34 ppm (s, 1H); 2,43-2,39 ppm (m, 1H); 1,96-1,76 ppm (m, 5H); 1,14-1,08 ppm (m, 1H); 1,02-0,93 ppm (m, 1H); 0,90 ppm (d, 3H).

## ES 2 345 438 T3

### Etapa III

A una disolución de ácido (1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarboxílico (162 mg, 1,02 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió piridina (495  $\mu$ l, 6,12 mmoles) seguido de anhídrido acético (385  $\mu$ l, 4,08 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Después, los disolventes se eliminaron, y se añadieron 10 ml de disolución 3N de HCl. Esta mezcla se agitó durante 30 minutos, y después se añadió lentamente una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH = 9-10. Esta disolución se extrajo entonces con acetato de etilo (2 x 5 ml). Después, la fase acuosa se acidificó con una disolución de HCl al 10%, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las siguientes capas de acetato de etilo se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para obtener 109 mg (53%) de ácido (1R,2S,4R)-2-acetoxi-4-metil-ciclohexanocarboxílico.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 4,34-4,32 ppm (m, 1H); 2,42-2,37 ppm (m, 1H); 1,95-1,76 ppm (m, 5H); 1,13-1,06 ppm (m, 1H); 1,01-0,92 ppm (m, 1H); 0,89 ppm (d, 3H).

### Etapa IV

A una disolución de ácido (1R,2S,4R)-2-acetoxi-4-metil-ciclohexanocarboxílico (109 mg, 0,54 mmoles) en diclorometano (2,7 ml) se añadió cloruro de oxalilo (545  $\mu$ l, 1,09 mmoles), seguido de 1 gota de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después, los disolventes se eliminaron para obtener 119 mg (99%) de cloruro del ácido (1R\*,2S\*,4R\*)-2-acetoxi-4-metil-ciclohexanocarboxílico. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5,45 ppm (s, 1H); 2,46-2,42 ppm (m, 1H); 2,02 ppm (s, 3H); 2,02-1,96 ppm (m, 1H); 1,91-1,76 ppm (m, 3H); 1,70-1,61 ppm (m, 1H); 1,16-1,08 ppm (m, 1H); 0,99-0,88 ppm (m, 1H); 0,87 ppm (d, 3H).

### Etapa V

A una disolución agitada de éster metílico del ácido 3-amino-5-(4-fluoro-fenil)-tiofen-2-carboxílico (0,502 g, 2,0 mmoles) en 1,2-dicloroetano (6,0 ml) se añadió secuencialmente 2-metoxipropeno (0,38 ml, 4,0 mmoles), AcOH (0,114 ml, 2,0 mmoles) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,84 g, 4,0 mmoles), y se agitó durante 2 h. Después se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La disolución acuosa se ajustó hasta pH = 7 añadiendo NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, el extracto combinado se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. La purificación sobre Bond Elute con hexano hasta 10% de EtOAc-hexano proporcionó éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-isopropilamino-tiofen-2-carboxílico (0,538 g, 92% de rendimiento).

### Etapa VI

*Éster metílico del ácido (4R)-5-(4-fluoro-fenil)-3-[isopropil-(4-metil-ciclohex-1-encarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico y éster metílico del ácido (1R,2S,4R)-3-[(2-acetoxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-5-(4-fluoro-fenil)-tiofen-2-carboxílico*

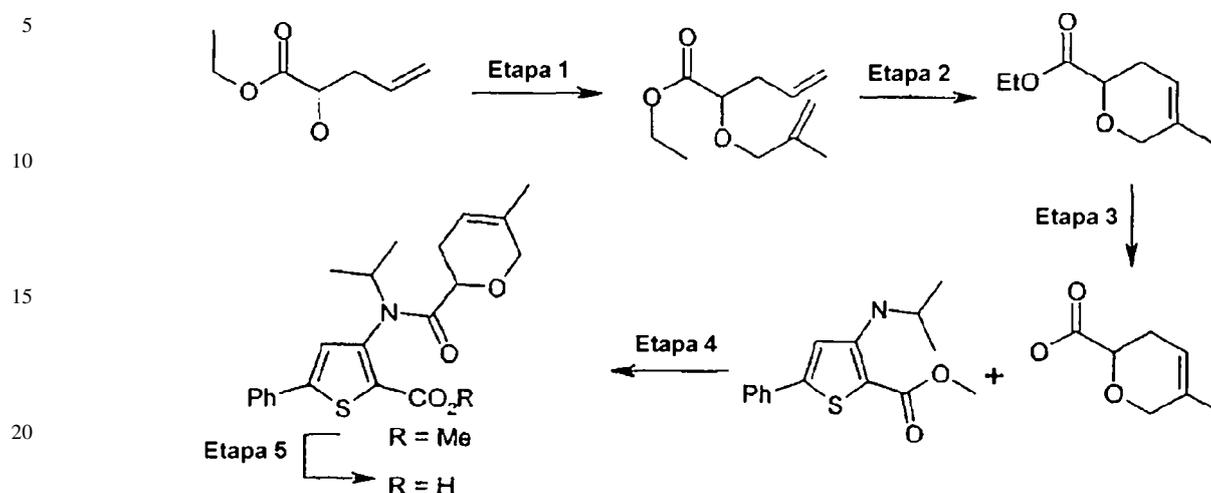
A una disolución de éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-isopropilamino-tiofen-2-carboxílico (146 mg, 0,50 mmoles) en 1,2-dicloroetano (1,5 ml) se añadió cloruro del ácido (1R,2S,4R)-2-acetoxi-4-metil-ciclohexanocarboxílico (119 mg, 0,54 mmoles) disuelto en 1,2-dicloroetano (0,5 ml), seguido de PPh<sub>3</sub> (131 mg, 0,5 mmoles). La disolución resultante se agitó durante 24 h a 90°C, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 ml). La fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo (2 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0% hasta 25% de EtOAc/hexano) para obtener 96 mg como una mezcla del compuesto del título.

### Etapa VII

Se disolvieron los compuestos (95 mg), procedentes de la Etapa VI, en una mezcla de dioxano:H<sub>2</sub>O (4:1) (1,0 ml), y después se le añadieron 600  $\mu$ l de LiOH 1N. Después de 24 h a 60°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y los disolventes se eliminaron. El residuo se repartió después entre 10 ml de H<sub>2</sub>O acidificada hasta pH 4 y 10 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa para obtener ácido (4R)-5-(4-fluoro-fenil)-3-[isopropil-(4-metil-ciclohex-1-encarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 26) (21 mg), RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 7,76-7,68 (m, 2H), 7,3-7,1 (m, 3H), 5,78 (brs, 1H), 4,9-4,75 (m, 1H), 2,3-1,4 (m), 1,33 (d, J = 4,3, 3H), 1,09 (d, J = 4,5, 3H), 0,815 (d, J = 3,5, 3H), y ácido (1R,2S,4R)-5-(4-fluorofenil)-3-[(2-hidroxi-4-metil-ciclohexano-carbonil)-isopropil-amino]-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 24) (41 mg), RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 7,75-7,7 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,2-7,15 (m, 2H), 4,9-4,8 (m, 1H), 2,0-1,4 (m, 5H), 1,206 (d, J = 6,6, 3H), 1,017 (d, J = 6,4, 3H), 0,76 (d, J = 6,6, 3H).

## Ejemplo 26

## Ácido 3-[isopropil-(5-metil-3,6-dihidro-2H-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico Compuesto 30



## Etapa I

A una suspensión agitada fría (0°C) de NaH (dispersión al 55% en aceite, 227,9 mg, 5,2 mmoles, 1,3 eq.) en THF (20 ml) se añadió gota a gota una disolución de éster etílico del ácido 2-hidroxi-pent-4-enoico (0,576 g, 4,0 mmoles) en THF (20 ml), y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se trató entonces con 3-bromo-2-metilpropeno (0,81 g, 6,0 mmoles, 0,61 ml), se calentó lentamente hasta rt, y se agitó durante 1 h. Se paralizó cuidadosamente con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), la disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc al 5%-hexano proporcionó éster etílico del ácido 2-(2-metil-aliloxi)-pent-4-enoico (0,521 g, 66%) como un aceite. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5,9-5,78 (m, 1H), 5,16-5,06 (m, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 4,072 (d, J= 12,3, 1H), 3,93 (t, J= 6,5, 1H), 3,813 (d, J= 12,4, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,28 (t, J= 7,2, 3H).

## Etapa II

A una disolución agitada a reflujo de éster etílico del ácido 2-(2-metil-aliloxi)-pent-4-enoico (396 mg, 2,0 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml, disolución 0,02 M) se añadió gota a gota una disolución de dicloruro de triciclohexilfosfina (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-iliden)(bencilidino)rutenio (IV) (85 mg, 0,1 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,0 ml). Después de 50 min., la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró y se purificó sobre gel de sílice Bond Elute usando EtOAc/hexano (1:20) como eluyente para proporcionar éster etílico del ácido 5-metil-3,6-dihidro-2H-piran-2-carboxílico (320 mg, 92% de rendimiento) como un aceite marrón. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5,51 (br s, 1H), 4,28-4,08 (m, 4H), 2,32 (brs, 3H), 1,29 (t, J= 7,2, 3H).

## Etapa III

Una disolución de éster etílico del ácido 5-metil-3,6-dihidro-2H-piran-2-carboxílico (140 mg, 0,823 mmoles) en MeOH (3,5 ml) y NaOH ac. al 10% (1,0 ml, 2,5 mmoles) se calentó a 65°C durante 3 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó, y se diluyó con agua. La disolución acuosa se lavó con éter, y se acidificó con HCl 1N ac., y se extrajo con éter. La disolución etérea se lavó con salmuera y se secó.

La evaporación del disolvente proporcionó ácido 5-metil-3,6-dihidro-2H-piran-2-carboxílico (82 mg, 70% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5,54-5,5 (m, 1H), 4,24-4,1 (m, 3H), 2,4-2,3 (m, 2H), 1,6 (s, 3H).

## Etapa IV

El acoplamiento de éster metílico del ácido 3-isopropilamino-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (63,3 mg, 0,23 mmoles) y ácido 5-metil-3,6-dihidro-2H-piran-2-carboxílico (40 mg, 0,28 mmoles) usando PPh<sub>3</sub> (78,6 mg, 0,3 mmoles) y NCS (39,9 mg, 0,3 mmoles) proporcionó éster metílico del ácido 3-[isopropil-(5-metil-3,6-dihidro-2H-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (60 mg, 65,3% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, para el rotámetro principal): 7,68-7,62 (m, 2H), 7,4-7,5 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 5,46 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,0 (d, 3H).

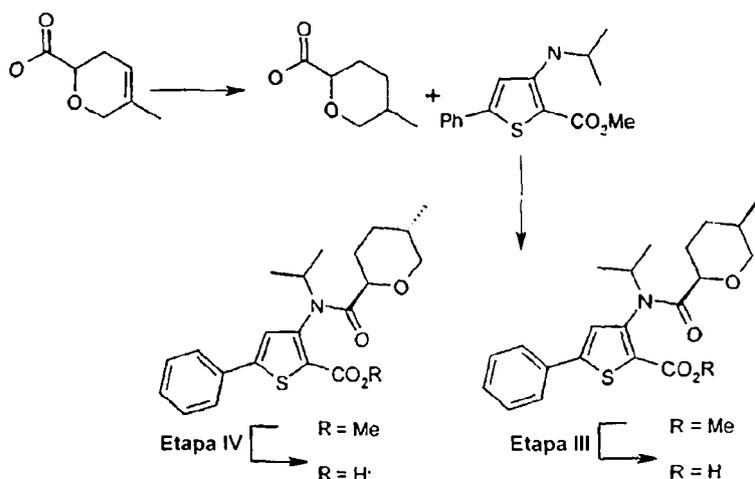
## ES 2 345 438 T3

### Etapa V

La hidrólisis de éster metílico del ácido 3-[isopropil-(5-metil-3,6-dihidro-2H-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (38 mg, 0,095 mmoles) usando LiOH.H<sub>2</sub>O (12 mg) como se describe para el ejemplo 25, Etapa 7, proporcionó ácido 3-[isopropil-(5-metil-3,6-dihidro-2H-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 30) (13 mg, 35,5% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz, para el rotámero principal): 7,8-7,7 (m, 2H), 7,5-7,3 (m, 4H), 5,45 (brs, 1H), 4,95-4,8 (m, 1H), 2,56-1,82 (m), 1,46 (brs, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,0-0,84 (m).

### Ejemplos 27

Ácido 3-[isopropil-(*cis*-5-metil-tetrahidro-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico Compuesto 29 y ácido 3-[isopropil-(*trans*-5-metil-tetrahidro-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico Compuesto 27



### Etapa I

A una disolución de ácido 5-metil-3,6-dihidro-2H-piran-2-carboxílico (40 mg, 0,28 mmoles) en MeOH (2,0 ml) se añadió Pt al 5%-C (20 mg), y se hidrogenó durante 16 h a 20 psi. La mezcla de reacción se separó por filtración a través de celita, se lavó con MeOH, y la concentración del filtrado dio una relación 2:1 de isómeros geométricos del ácido 5-metil-tetrahidro-piran-2-carboxílico (37 mg, 91%).

### Etapa II

Usando el procedimiento como se describe para el ejemplo 26, Etapa 4, dio una mezcla separable de éster metílico del ácido 3-[isopropil (*cis*-5-metil-tetrahidro-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (30 mg, 35,5%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, para el rotámero principal): 7,66-7,6 (m, 2H), 7,48-7,36 (m, 3H), 7,162 (s, 1H), 5,0-4,88 (m, 1H), 3,98-3,94 (m), 3,86 (s, 3H), 3,29 (m), 2,18-1,4 (m), 1,25 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 0,72 (d, 3H), y éster metílico del ácido 3-[isopropil-(*trans*-5-metil-tetrahidro-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (14,0 mg, 16,6%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, para el rotámero principal): 7,65-7,63 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,184 (s, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 3,86-3,52 (m), 2,55 (t, 1H), 1,96-1,46 (m), 1,218 (d, J= 3,7, 3H), 0,985 (d, J= 6,7, 3H), 0,657 (d, J= 6,7, 3H).

### Etapa III

La hidrólisis del éster metílico del ácido 3-[isopropil-(*cis*-5-metil-tetrahidropiran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (30 mg, 0,075 mmoles) usando LiOH como se describe para el ejemplo 25, etapa 7, dio ácido 3-[isopropil-(*cis*-5-metil-tetrahidro-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 29) (13 mg, 44,8%). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz, para el rotámero principal): 7,7-7,64 (m, 2H), 7,44-7,3 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 4,06-4,0 (m, 1H), 3,46-3,4 (m, 1H), 2,06-1,4 (m), 1,24 (d, J= 6,7, 3H), 1,057 (d, J= 6,9, 3H), 1,01 (d, J= 6,7, 3H).

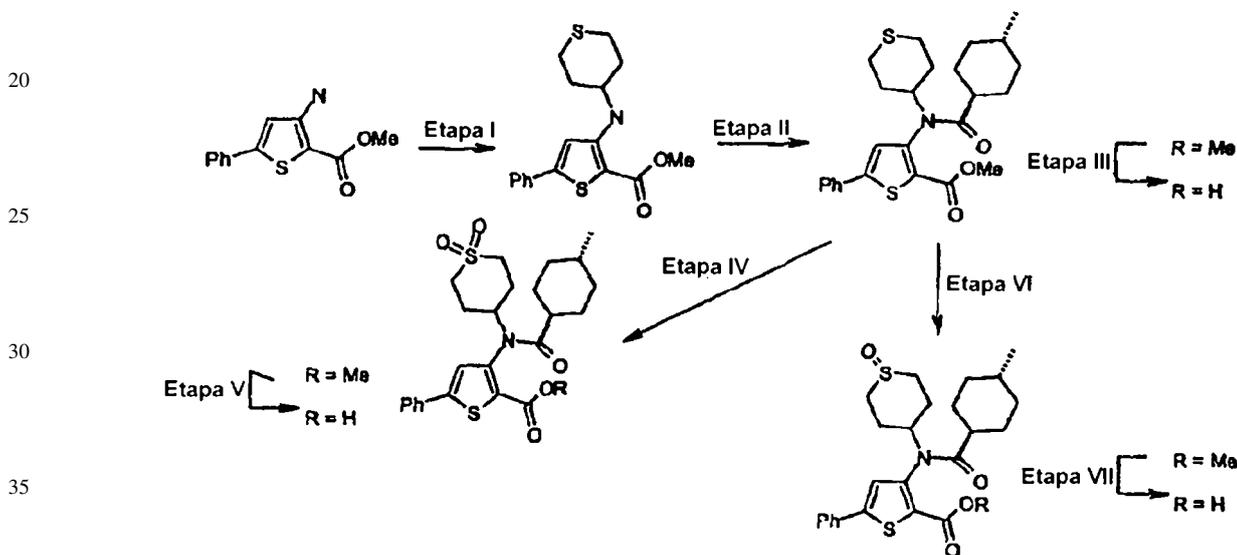
## ES 2 345 438 T3

### Etapa IV

El éster metílico del ácido 3-[isopropil-(*trans*-5-metil-tetrahidro-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (15 mg, 0,038 mmoles) se transformó en ácido 3-[isopropil-(*trans*-5-metil-tetrahidro-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 27) (10 mg, 68%) como se describe para el ejemplo 25, etapa 7. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz, para el rotámero principal): 7,7-7,64 (m, 2H), 7,44-7,3 (m, 3H), 7,142 (s, 1H), 5,0-4,75 (m), 3,9-3,65 (m), 2,63 (t), 2,0-1,4 (m), 1,24 (d, 3H), 1,07 (d, 3H), 0,67 (d, 3H).

### 10 Ejemplos 28

Ácido 3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(tetrahidrotiopiran-4-il)-amino]-5'-fenil-tiofen-2-carboxílico Compuesto 34, ácido 3-[(1,1-dioxo-tetrahidro-tiopiran-4-il)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico Compuesto 37, y Etapa VII: ácido 3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-oxo-tetrahidro-1lambda\*4\*-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico Compuesto 68



### 40 Etapa I

Se llevó a cabo la aminación reductora del éster metílico del ácido 3-amino-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (0,933 g, 4,0 mmoles) y tetrahidro-tiopiran-4-ona (0,464 g, 4,0 mmoles) en THF (1,0 ml) empleando Bu<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub> (60,5 mg, 0,2 mmoles) y PhSiH<sub>3</sub> (0,476 g, 0,542 ml), como se describe para el ejemplo 13, etapa 1, para dar ácido 5-fenil-3-(tetrahidrotiopiran-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (0,753 g, 56,3%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,64-7,6 (m, 2H), 7,44-7,34 (m, 3H), 6,9 (brm, 1H), 6,81 (brs, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,5-3,4 (m, 1H), 2,85-2,7 (m, 4H), 2,4-2,25 (m, 2H), 1,85-1,7 (m, 2H).

### 50 Etapa II

Se llevó a cabo la amidación del éster metílico del ácido 5-fenil-3-(tetrahidro-tiopiran-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico (0,2 g, 0,6 mmoles) y cloruro de 4-metil-ciclohexanocarbonilo como se describe para el ejemplo 19, Etapa 2, para dar éster metílico del ácido 3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (0,208 g, 75,7%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,68-7,62 (m, 2H), 7,5-7,4 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,9-1,2 (m, 16H), 0,78 (d, 3H), 0,76-0,56 (m, 2H).

### 60 Etapa III

Se llevó a cabo la hidrólisis del éster metílico del ácido 3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (60 mg, 0,13 mmoles) con LiOH como se describe para el ejemplo 24, etapa 3, para dar ácido 3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 34) (38 mg, 65,9%). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 7,76-7,72 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 4,52-4,42 (brt, 1H), 2,9-2,5 (m, 4H), 1,8-1,2 (m, 9H), 0,773 (d, J = 6,4, 3H), 0,76-0,56 (m, 2H).

## ES 2 345 438 T3

### Etapa IV

A una disolución agitada enfriada con hielo de éster metílico del ácido 3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (119 mg, 0,26 mmoles) procedente de la Etapa 2, en DCM (1,0 ml), se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (90 mg, 60%, 0,312 mmoles) en una porción, y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con DCM, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado, con salmuera, se secó y se concentró. La purificación del residuo mediante TLC preparativa usando EtOAc al 50%-hexano como eluyente dio éster metílico del ácido 3-[(1,1-dioxo-tetrahydro-tiopiran-4-il)-(*trans*-4-metil-ciclohexano-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (88 mg, 69%) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,68-7,6 (m, 2H), 7,5-7,4 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 4,96-4,84 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,28-2,94 (m, 4H), 2,36-1,2 (m, 11H), 0,776 (d, J= 4,8, 3H), 0,76-0,54 (m, 2H).

### Etapa V

Se llevó a cabo la hidrólisis del éster metílico del ácido 3-[(1,1-dioxo-tetrahydro-tiopiran-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (47 mg, 0,095 mmoles) con LiOH como se describe para el ejemplo 25, Etapa 7, para dar ácido 3-[(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 37) (38 mg, 84%). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 7,697 (d, J= 7,17, 2H), 7,426 (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,72 (brt, 1H), 3,4-3,26 (m, 2H), 3,3-2,54 (m, 2H), 2,48-2,14 (m, 4H), 1,96-1,2 (m, 8H), 0,76-0,56 (m, 2H), 0,776 (d, J= 6,6, 3H).

### Etapa VI

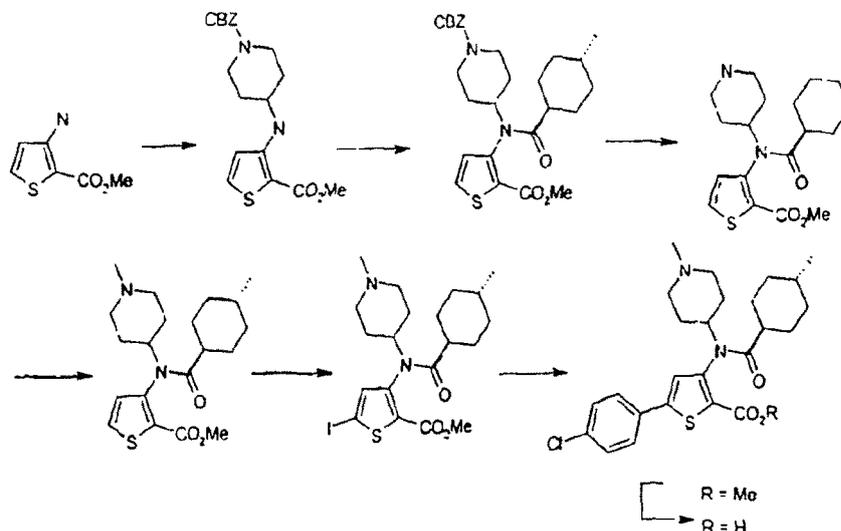
A una disolución agitada de éster metílico del ácido 3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (57 mg, 0,124 mmoles) en EtOH (1,2 ml) procedente de la Etapa 2 se añadió sal magnésica del ácido monoperoxiftálico (29,6 mg, 0,06 mmoles) en una porción, y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. La disolución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó, y se concentró. La purificación del residuo mediante TLC preparativa usando MeOH al 5%-DCM dio éster metílico del ácido 3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-oxo-tetrahydro-1λ<sup>4</sup>-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (30 mg, 51%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, para el isómero principal): 7,66-7,6 (m, 2H), 7,5-7,4 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 4,84-4,76 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,4-1,2 (m), 0,772 (d, J= 6,6, 3H), 0,74-0,56 (m, 2H).

### Etapa VII

Se llevó a cabo la hidrólisis del éster metílico del ácido 3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-oxo-tetrahydro-1λ<sup>4</sup>-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (30 mg, 0,063 mmoles) con LiOH como se describe para el ejemplo 25, Etapa 7, para dar ácido 3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-oxo-tetrahydro-1λ<sup>4</sup>-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 68) (15 mg, 51,8%). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz, para el isómero principal): 7,76-7,7 (m, 2H), 7,5-7,38 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 4,74-4,56 (m, 1H), 3,5-1,2 (m), 0,782 (d, J= 6,4, 1H), 0,75-0,55 (m, 2H).

### Ejemplo 29

Ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-tiofen-2-carboxílico Compuesto 57



## ES 2 345 438 T3

### Etapa I

Se llevó a cabo la aminación reductora del éster metílico del ácido 3-amino-tiofen-2-carboxílico (3,0 g, 19,1 mmoles) y éster bencílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (4,46 g, 19,1 mmoles) en THF (4,6 ml) empleando Bu<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub> (0,598 g, 1,92 mmoles) y PhSiH<sub>3</sub> (2,58 ml, 21,6 mmoles) como se describe para el ejemplo 19, Etapa I, para dar éster bencílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-tiofen-3-ilamino)-piperidin-1-carboxílico (7,25 g, cuantitativo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,4-7,3 (m, 6H), 6,9-6,78 (m, 1H), 6,7-6,6 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,15-4,0 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,6-3,45 (m), 3,1 (brt, 2H), 2,1-1,9 (m, 2H), 1,6-1,45 (m, 2H).

### Etapa II

Se llevó a cabo la amidación del éster bencílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-tiofen-3-ilamino)-piperidin-1-carboxílico (3,7 g, 10 mmoles) y cloruro de ciclohexilo como se describe para el ejemplo 19, Etapa II, para dar éster bencílico del ácido 4-[(2-metoxicarbonil-tiofen-3-il)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (3,0 g, 60%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,55 (d, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 6,82 (d, 1H), 5,05 (brs, 2H), 4,82-4,7 (m, 1H), 4,31-4,1 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,8-2,75 (m, 2H), 1,9-0,9 (m, 11H), 0,78 (d, 3H), 0,74-0,5 (m, 2H).

### Etapa III

Se llevó a cabo la hidrogenación del éster bencílico del ácido 4-[(2-metoxicarbonil-tiofen-3-il)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (3,0 g, 6,02 mmoles) con Pd/negro de humo en EtOAc durante 36 h a 40 psi como se describe para el ejemplo 19, Etapa III, para dar éster metílico del ácido 3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico. (1,0 g, 45,6%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,525 (d, J= 5,3, 1H), 6,84 (d, J= 5,3, 1H), 4,674 (tt, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,1-2,94 (m, 2H), 2,74-2,6 (m, 2H), 2,26-2,2 (m, 1H), 1,9-1,0 (m, 11H), 0,75 (d, J= 6,6, 3H), 0,7-0,5 (m, 2H).

### Etapa IV

A una disolución agitada del éster metílico del ácido 3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofen-2-carboxílico (1,0 g, 2,7 mmoles), procedente de la etapa 3, en 1,2-dicloroetano (10 ml), se añadió secuencialmente disolución ac. al 37% de HCHO (0,45 ml, 5,4 mmoles) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,86 g, 13,5 mmoles) en una porción, se agitó durante toda la noche, después la reacción se paralizó con disolución ac. al 10% de NaOH, y se extrajo con DCM. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó, y se concentró para obtener éster metílico del ácido 3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-tiofen-2-carboxílico (0,876 g, 85,5%) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,54 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,7-4,6 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,9-2,7 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,15-1,1 (m, 14 H), 0,8 (d, 3H), 0,75-0,5 (m, 2H).

### Etapa V

A una disolución agitada de diisopropilamina (0,3 ml, 2,14 mmoles) en THF (10 ml) se añadió n-BuMgCl (2,0 M en éter, 1,0 ml, 2,0 mmoles), y se agitó durante 24 h. A la disolución resultante se añadió gota a gota una disolución de éster metílico del ácido 3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-tiofen-2-carboxílico (0,189 g, 0,5 mmoles) en THF (2,0 ml), y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces se añadió una disolución de yodo (1,28 g, 5,0 mmoles) en THF (2,0 ml), y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se paralizó entonces con una disolución ac. al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó, y se concentró.

La purificación del residuo sobre un pequeño tapón de gel de sílice Bond Elute usando DCM/CHCl<sub>3</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N (200:90:16:1) como eluyente dio éster metílico del ácido 5-yodo-3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-tiofen-2-carboxílico (0,250 g, cuantitativo). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,05 (s, 1H), 4,68-4,55 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,95-2,8 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,2-1,1 (m, 14H), 0,819 (d, J= 6,3, 3H), 0,75-0,6 (m, 2H).

### Etapa VI

A la mezcla de ácido 4-clorofenilborónico (46,9 mg, 0,3 mmoles) y éster metílico del ácido 5-yodo-3-[(trans-4-metil-ciclohexano-carbonil)-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-tiofen-2-carboxílico (50 mg, 0,099 mmoles), procedente de la Etapa 5, en una mezcla 5:1 de tolueno/MeOH (2,0 ml), se añadió una disolución de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12,0 mg, 0,01 mmoles, 10% en moles) en tolueno (1,0 ml), seguido de disolución acuosa 2M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,1 ml, 0,2 mmoles). La mezcla de reacción resultante se calentó a 70°C durante 16 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se separó por filtración a través de MgSO<sub>4</sub> y se lavó con EtOAc. La evaporación del disolvente, y la purificación del residuo sobre TLC preparativa (1 mm, 60Å) usando DCM/CHCl<sub>3</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N (100:90:16:1) como eluyente proporcionó éster metílico del ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-[(trans-4-metil-ciclohexano-carbonil)-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-tiofen-2-carboxílico (35,0 mg, 71,5% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,53 (d, J= 8,3, 2H), 7,4 (d, J= 8,5, 2H),

## ES 2 345 438 T3

7,0 (s, 1H), 4,67-4,58 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,82-2,64 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,14-1,35 (m), 0,763 (d, J= 6,6, 3H), 0,76-0,56 (m, 2H).

### 5 Etapa VII

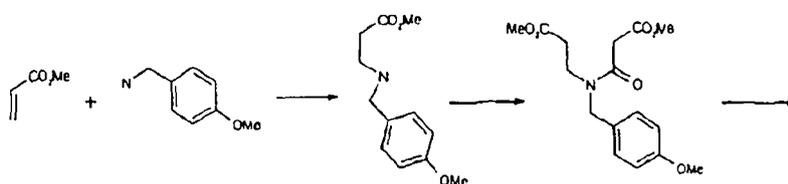
Se llevó a cabo la hidrólisis del éster metílico del ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-[(*trans*-4-metil-ciclohexano-carbonil)-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-tiofen-2-carboxílico (19 mg, 0,039 mmoles) con LiOH como se describe para el ejemplo 25, etapa VII, para dar ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 57) (9,0 mg, 48,6%). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD 400 MHz): 7,761 (d, J= 8,8, 2H), 7,487 (d, J= 8,5, 2H), 7,476 (s, 1H), 4,7 (t, 1H), 3,59-3,49 (m, 2H), 3,2-3,11 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,3-1,2 (m, 12H), 0,791 (d, J= 6,59, 3H), 0,88-0,5 (m, 2H). Usando una secuencia similar, se prepararon el Compuesto 45, el Compuesto 54, el Compuesto 55, el Compuesto 56 y el Compuesto 58.

### 15 Ejemplo 30

Ácido 3-[[1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-piperidin-4-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico Compuesto 42

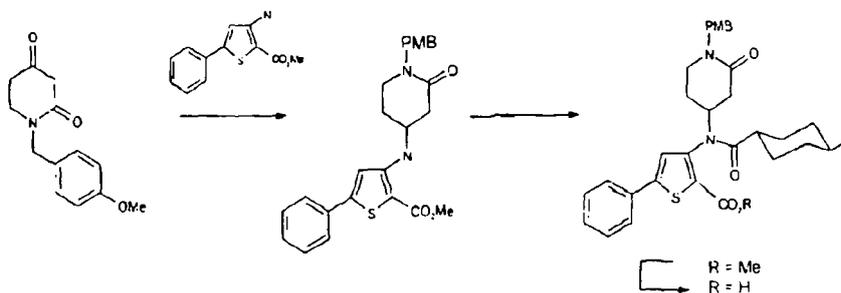
20

25



30

35



40

PMB = p-metoxibencilo

45

### Etapa I

Una disolución de p-metoxibencilamina (690 mg, 722  $\mu$ l, 8,01 mmoles) en metanol seco (5 ml) en nitrógeno se enfrió hasta 0° y se trató gota a gota con una disolución de metacrilato (951  $\mu$ l, 1,0 g, 7,28 mmoles) en MeOH (1,0 ml), añadida durante 2 min. Después de 15,5 h, la disolución transparente se destiló a presión atmosférica para eliminar el MeOH. El residuo que hierve a un punto de ebullición elevado (> 170) formó éster metílico del ácido 3-(4-metoxibencilamino)-propiónico (1,88 g, cuantitativo). <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,78 (bs, 1H), 2,45 y 2,53(t, J= 3,0Hz, 2H), 2,77 y 2,87 (t, J= 3,0Hz, 2H), 3,46 y 3,67(s, 3H), 3,64 y 3,73(s, 3H), 3,88(m, 2H), 6,78 y 6,85(m, 2H), 7,17 y 7,23(m, 2H).

55

### Etapa II

Una disolución de malonato de dimetilo puro (7,4 ml, 8,5 g, 64 mmoles, 8 eq.) se calentó en un matraz hasta 170°, a y después se trató gota a gota, durante 40 min., con una disolución de éster metílico del ácido 3-(4-metoxibencilamino)-propiónico en malonato de dimetilo (0,92 ml). La reacción se calentó a 169-170 durante 1,5 h, cuando la TLC mostró la pérdida completa de la amina de partida hasta un compuesto menos polar. Al enfriar, el material bruto se aplicó a una columna de sílice y se eluyó primero con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para eliminar el exceso de malonato de dimetilo, y después con (hexano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc = 1:1:1). El éster metílico del ácido N-(4-metoxi-bencil)-N-(2-metoxicarboniletil)-malonámico se recogió como un aceite incoloro (1,502 g, 58%); (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,52 y 2,61(t, J= 6,0Hz, 2H), 3,62 y 3,70(s, 3H), 3,65 y 3,74(s, 3H), 3,77 y 3,78(s, 3H), 4,50 y 4,54(s, 2H), 6,82-6,88(m, 2H), 7,68 y 7,18(m, 2H).

65

## ES 2 345 438 T3

### Etapa III

Una mezcla de  $K_2CO_3$  anhidro (3,2 g, 23,2 mmoles, 5 eq.) y 18-corona-6 (destilado azeotrópicamente varias veces con tolueno) (122 mg, 0,464 mmoles, 10% en moles), en tolueno seco (4 ml), en nitrógeno, se calentó hasta reflujo y después se trató, gota a gota, durante 40 min., con una disolución de éster metílico del ácido N-(4-metoxibencil)-N-(2-metoxicarbonil-etil)-malonámico. Después de 7 h a reflujo, la reacción se diluyó con agua (4 ml) y tolueno (4 ml), después se enfrió hasta 0° y se acidificó cuidadosamente hasta pH 1,7 con HCl 0,1N. La mezcla se extrajo entonces varias veces con  $CH_2Cl_2$  (3 x 80 ml), y los orgánicos combinados se secaron y se evaporaron hasta un aceite marrón (1,33 g). El aceite marrón se trató con ácido oxálico acuoso al 10%, y se calentó a reflujo durante 6,5 h. La mezcla se extrajo entonces repetidamente con  $CH_2Cl_2$ , y los orgánicos combinados se secaron y se evaporaron hasta un aceite amarillo sucio (1,03 g). El material bruto se purificó sobre gel de sílice usando ( $CH_2Cl_2$ :MeOH = 30:1) como eluyente para dar 1-(4-metoxi-bencil)-piperidin-2,4-diona como un sólido marrón pálido (750 mg, 69%); (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 2,52 (t, J= 5,7Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,47 (t, J= 5,7Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 6,16-6,88 (m, 2H), 7,20 (m, 2H).

### Etapa IV

Una suspensión de 3-amino-5-feniltiofen-2-carboxilato de metilo (459 mg, 1,96 mmoles) y 1-(4-metoxi-bencil)-piperidin-2,4-diona (457 mg, 1,96 mmoles) a 21°, en  $N_2$ , se trató con dicloruro de dibutylestano (29 mg, 0,098 mmoles, 5% en moles), seguido, después de 5 min., de fenilsilano (266  $\mu$ l, 233 mg, 2,15 mmoles, 1,1 eq.). La mezcla heterogénea se agitó durante 18 h a 21°, cuando se obtuvo una disolución transparente. La reacción se dejó otras 5 h, y después se evaporó hasta un aceite espeso (1,27 g). El material bruto se purificó sobre sílice usando (hexanos: $CH_2Cl_2$ :EtOAc = 1:1:1) como eluyente para dar éster metílico del ácido 3-[1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-piperidin-4-ilamino]-5-(1-metil-hexa-1,3,5-trienil)-tiofen-2-carboxílico como una espuma amarilla (432 mg, 49%) (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 1,8-1,9 (m, 1H), 2,25-2,44 (m, 1H), 2,95 (dd, J= 1,5Hz, J= 3,90Hz, 1H), 3,98 (dd, J= 1,5Hz, J= 3,90Hz, 1H), 3,22-3,40 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,85-3,93 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,85-6,9 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 3H), 7,59-7,61 (m, 2H).

### Etapa V

Una disolución de ácido trans-4-metilciclohexanocarboxílico (56 mg, 0,399 mmoles, 1,2 eq.) en 1,2-dicloroetano (1 ml) a 0°, en  $N_2$ , se trató con cloruro de oxalilo (disolución 2,0M en  $CH_2Cl_2$ ) (231  $\mu$ l, 0,46 mmoles, 1,4 eq.), seguido de dimetilformamida (8  $\mu$ l, 7 mg, 0,1 mmoles, 30% en moles). Después de 1 h, la reacción se trató con una disolución de éster metílico del ácido 3-[1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-piperidin-4-ilamino]-5-(1-metil-hexa-1,3,5-trienil)-tiofen-2-carboxílico (150 mg, 0,33 mmoles) en DCE (2 ml). La reacción se colocó entonces en un baño a 90° y se dejó a reflujo toda la noche durante 21 h. La reacción se separó del disolvente, y el residuo (212 mg) se purificó mediante cromatografía Bond Elute usando (hexano: $CH_2Cl_2$ :EtOAc = 1:1:1) como eluyente para dar éster metílico del ácido 3-[[1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-piperidin-4-il]- (4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-(1-metil-hexa-1,3,5-trienil)-tiofen-2-carboxílico (21 mg, 11%) como una espuma amarilla; (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 0,55-0,73 (m, 1H), 0,77 (d, J= 5,4Hz, 3H), 1,26-1,30 (m, 12H), 1,94-2,12 (m, 1H), 2,14-2,19 (m, 1H), 2,40 (dd, J= 9,0Hz, J= 12,0Hz, 1H), 2,64-2,70 y 2,80 y 2,84 (m, 1H), 3,10-3,15 (m, 3H), 3,79-3,82 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,83 y 3,87 (s, 3H), 4,32 (t, J= 12,0Hz, 1H), 4,62 (dd, J= 5,7Hz, J= 10,8Hz, 1H), 4,50-5,0 (m, 1H), 6,79-6,83 (m, 2H), 6,99-7,14 (m, 2H), 7,26-7,48 (m, 3H), 7,61-7,65 (m, 2H).

### Etapa VI

El éster metílico del ácido 3-[[1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-piperidin-4-il]- (4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (40 mg, 0,069 mmoles) se hidrolizó con LiOH según se describe previamente para el ejemplo 25, Etapa VII, para dar ácido 3-[[1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-piperidin-4-il]- (4-metil-ciclohexano-carboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 42) como un sólido blanco (8,4 mg, 21%); (300 MHz, Acetona- $d_6$ ) 0,42-0,62 (m, 1H), 0,64 (d, J= 4,18Hz, 3H), 1,16-1,34 (m, 7H), 1,40-1,54 (m, 4H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,76-1,78 (m, 1H), 1,87-1,90 (m, 1H), 1,98-1,99 (m, 1H), 2,08-2,09 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,23 (dd, J= 5,7Hz, J= 12,0Hz, 1H), 4,44 (dd, J= 1,5Hz, J= 11,7Hz, 1H), 4,66-4,80 (m, 1H), 6,20-6,23 (m, 2H), 7,04-7,07 (m, 2H), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,44 y 7,53 (s, 1H), 7,69-7,75 (m, 2H).

## ES 2 345 438 T3

### Ejemplo 31

Ácido 3-[(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico Compuesto 70

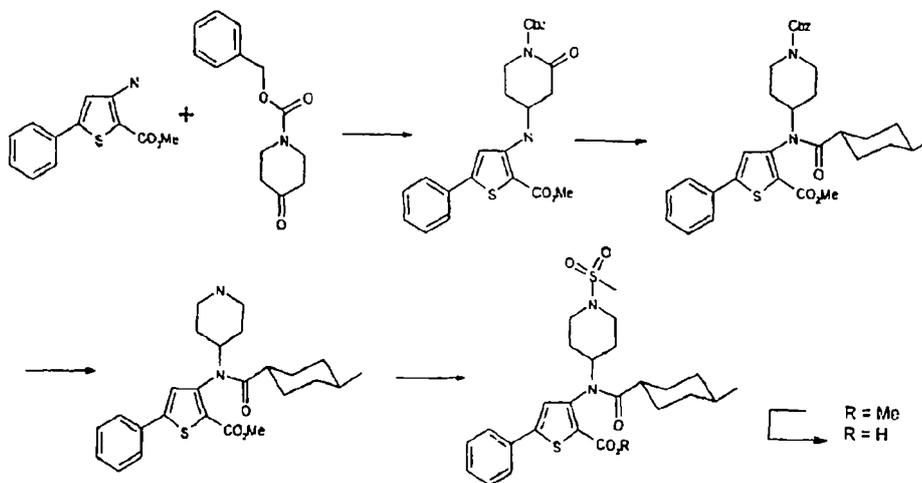
5

10

15

20

25



CBZ = Benciloxycarbonilo

30

Las Etapas I a III se llevaron a cabo de manera similar a como se describe en el ejemplo 30.

### Etapa IV

35

40

Una disolución de éster metílico del ácido 3-[(1-piperidin-4-il)-(4-metilciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (44 mg, 0,1 mmoles) en DCM (1,0 ml, aprox. 0,1M), a 21° en N<sub>2</sub>, se trató con trietilamina (29 µl, 21 mg, 0,21 mmoles, 2,1 eq.), seguido de cloruro de metanosufonilo (15,5 µl, 23 mg, 0,2 mmoles, 1,2 eq.). Se hizo evidente un ligero precipitado. Después de 1,5 h, la reacción estaba terminada. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó secuencialmente con HCl, agua, salmuera, y se secó. La evaporación del extracto orgánico produjo una goma (56 mg) que se purificó sobre sílice Bond-Elute usando (hexano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc = 1:1:1) como eluyente para dar éster metílico del ácido 3-[(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-(4-metilciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (40 mg, 78%); <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,50-0,67 (m, 1H), 0,70 (d, J= 4,8Hz, 3H), 1,16-1,43 (m, 6H), 1,48-1,64 (m, 10H), 1,80-1,86 (m, 1H), 1,90-2,0 (m, 1H), 2,62-2,759 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,76-3,82 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,61-4,71 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,35-7,43 (m, 3H), 7,55-7,59 (m, 2H).

45

### Etapa V

50

55

Una disolución de éster metílico del ácido 3-[(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-(4-metilciclohexano-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (40 mg, 0,077 mmoles) se hidrolizó como se describe anteriormente con hidróxido de litio (2M, 114 µl, 5,5 mg, 0,23 mmoles) para dar, tras tratamiento de acidificación, ácido 3-[(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-(4-metilciclohexano-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (29 mg, 74%) como un polvo incoloro; <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) 0,56-0,72 (m, 1H), 0,79 (d, J= 4,8Hz, 3H), 1,23-1,44 (m, 5H), 1,51-1,79 (m, 6H), 1,92-1,98 (m, 1H), 2,04-2,14 (m, 2H), 2,78-2,90 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 4,52-4,62 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,40-7,90 (m, 3H), 7,73-7,77 (m, 2H).

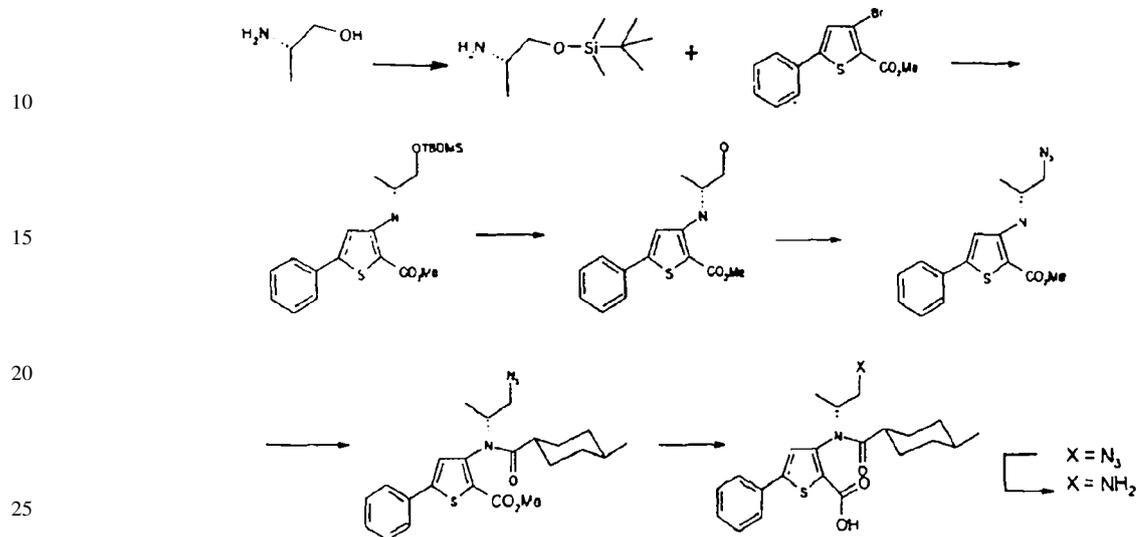
60

65

## ES 2 345 438 T3

### Ejemplo 32

Ácido 3-[(2-amino-1-metil-etil)-(4-metil-ciclohexano-carbonil)-amino]-5-(1-metil-hexa-1,3,5-trienil)-tiofen-2-carboxílico **Compuesto 36**; ácido 3-[(2-azido-1-metil-etil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(1-metil-hexa-1,3,5-trienil)-tiofen-2-carboxílico **Compuesto 32**



#### Etapa I

Una mezcla de (S)-(+)-2-amino-1-propanol (1,04 g, 13,85 mmoles), cloruro de terc-butildimetilsililo (2,09 g, 13,85 mmoles) y trietilamina (2 ml, 1,05 eq.) se agitó en DCM toda la noche aprox. 16 h. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat., con salmuera, se secó y se evaporó hasta un aceite. La purificación del bruto sobre gel de sílice usando MeOH al 3%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente proporcionó 2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-metil-etilamina (1,76 g, 80%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,0 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 0,99 (d, J= 6,5Hz, 3H), 2,22 (bs, 2H), 2,98 (bs, 1H), 3,30 (dd, J= 10Hz, J= 17,0Hz, 1H), 3,48(dd, J= 10,0Hz, J= 4,3Hz, 1H).

#### Etapa II

Una disolución de 3-bromo-5-feniltiofen-2-carboxilato de metilo (0,5 g, 1,6 mmoles) en tolueno (10 ml) se trató a  $21^\circ$ , en  $\text{N}_2$ , con 2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-metil-etilamina (301 mg, 2,01 mmoles, 1,2 eq.), seguido de acetato de paladio (38 mg, 0,1 eq.), BINAP (105 mg, 0,1 eq.) y  $\text{CsCO}_3$  (766 mg, 1,4 eq.). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h, y después se filtró a través de una almohadilla de celita. La almohadilla se lavó con EtOAc, y los lavados combinados se secaron y se evaporaron hasta una goma, que se purificó mediante cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 3%/hexano como eluyente para proporcionar el compuesto deseado, éster metílico del ácido 3-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-metil-etilamino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (645 mg, 95%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0,0 (s, 6H), 0,82 (s,9H), 1,24 (d, J= 6,0Hz, 3H), 3,56-3,57 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,88 (bs, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,56 (d, J= 6,0Hz, 2H).

#### Etapa III

A una disolución de éster metílico del ácido 3-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-1-metil-etilamino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (1,08 g, 2,69 mmoles) en MeOH (10 ml) a  $21^\circ$ , en  $\text{N}_2$ , se añadió una disolución de cloruro de acetilo premezclado en MeOH (100  $\mu\text{l}$ /1 ml, 210  $\mu\text{l}$ , 2,96 mmoles, 1,1 eq.). La reacción se siguió mediante tlc. Al terminar, la reacción se separó del disolvente, y el residuo se purificó sobre sílice usando progresivamente 5%, 20%, y después 30% de EtOAc/hexano como eluyente para dar éster metílico del ácido 3-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-(1-metil-hexa-1,3,5-trienil)-tiofen-2-carboxílico como un sólido amarillo (518 mg, 79%); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,25 (d, 6,6Hz, 3H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,73-3,77 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,36-7,42 (m, 3H), 3,62 (d, J= 8,3Hz, 2H).

#### Etapa IV

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (213 mg, 0,257 mmoles), diazodicarboxilato de dietilo (250  $\mu\text{l}$ , 1,59 mmoles, 2 eq.), azida difenilfosforilica (343  $\mu\text{l}$ , 1,59 mmoles, 2 eq.) y trifenilfosfina (417 mg, 1,59 mmoles, 2 eq.) se agitó a  $21^\circ$  hasta que todo el alcohol de partida se consumió. La reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo bruto se purificó sobre Biotage con EtOAc al 5%/hexano, seguido de

## ES 2 345 438 T3

100% de tolueno como eluyente. El éster metílico del ácido 3-(2-azido-1-metil-etilamino)-5-fenil-tiofen-2-carboxílico se aisló como un sólido (181 mg, 78%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,33 (d, J= 6,6Hz, 3H), 3,38-3,46 (m, 2H), 3,78-3,81(m, 1H), 6,82(s, 1H), 7,36-7,41(m, 3H), 7,60-7,62 (m, 2H).

5

### Etapa V

Una disolución de éster metílico del ácido 3-(2-azido-1-metil-etilamino)-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (60 mg, 0,188 mmoles) se trató como se describe en el ejemplo 30, Etapa V, con cloruro del ácido trans-4-metilciclohexanocarboxílico recientemente preparado (25 mg, 0,176 mmoles, 1,2 eq), para dar éster metílico del ácido 3-[(2-azido-1-metil-etil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (14,6 mg, 17%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,5-0,7 (m, 4H), 0,71 (d, J= 6,6Hz, 3H), 1,23 (d, J= 7,0Hz, 3H), 1,2-1,42 (m, 4H), 2,12-2,25 (m, 1H), 3,24 (dd, J= 5,6Hz, J= 5,7Hz, 1H), 3,52 (dd, J= 5,6Hz, J= 5,7Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,82-4,90 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,56-7,61 (m, 2H).

15

### Etapa VI

Una disolución de éster metílico del ácido 3-[(2-azido-1-metil-etil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (14 mg, 0,032 mmoles) en dioxano:agua = 4:1 (0,5 ml) se trató como se describe en el ejemplo 25, Etapa 7, con LiOH (4 mg, 3 eq.) para dar, después del tratamiento de acidificación, ácido 3-[(2-azido-1-metil-etil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 32) como una espuma verde pálido (11,2 mg, 82%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) 0,43-0,62 y 0,77-0,86 (m, 1H), 0,63 y 0,75 (d, J= 5,1 Hz, 3H), 0,93 y 1,20 (d, J= 5,2Hz, 3H), 1,78-1,85 y 1,97-2,10 (m, 2H), 3,20-3,68 (m, 1H), 3,32 y 3,50 (m, 1H), 4,40 y 4,50 (m, 1H), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,67-7,69 (m, 2H).

25

### Etapa VII

Una disolución de ácido 3-[(2-azido-1-metil-etil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (8 mg, 0,19 mmoles) en EtOH (0,2 ml) a 21° se trató con Pd al 10%/C (4 mg, 50% p/p) y se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita con EtOAc caliente, y el filtrado combinado y los lavados se secaron y se evaporaron hasta un cristal para proporcionar ácido 3-[(2-amino-1-metiletil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (Compuesto 36), (7 mg,%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) 0,43-0,65 y 0,75-0,90(m, 4H), 1,17-1,64 (m, 6H), 1,81-1,90 y 2,01-2,40 (m, 3H), 2,54 (bs, 1H), 3,00 (bs, 1H), 3,50 y 3,70 (bs, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,22-7,25 y 7,29-7,34 (m, 3H), 7,58-7,62 (m, 2H).

35

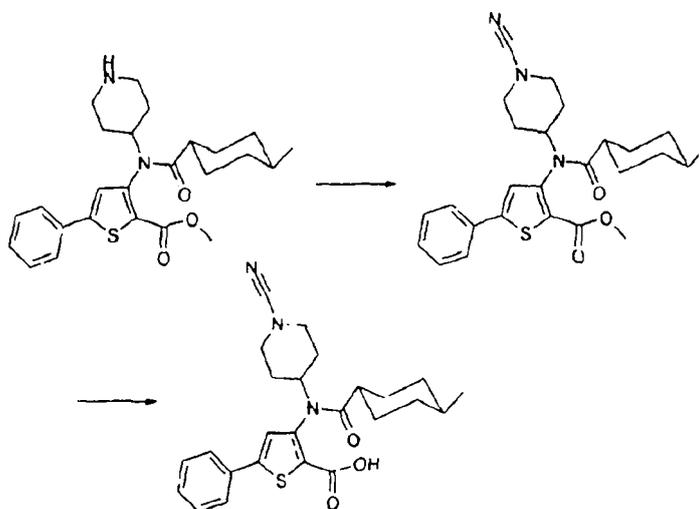
El compuesto 43, compuesto 20, compuesto 19, compuesto 18, compuesto 7 y compuesto 8 se obtuvieron de forma similar.

40

### Ejemplo 33

Ácido 3-[(1-ciano-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico Compuesto 77

45



## Etapa I

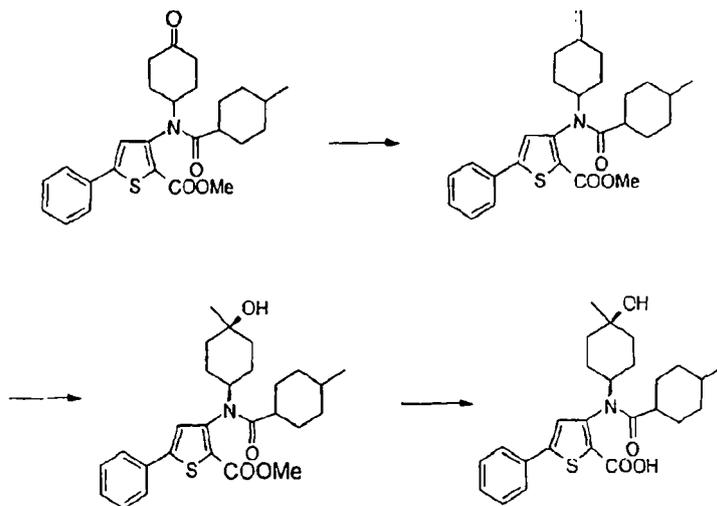
Una disolución de éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-piperidin-4-il-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (197 mg, 0,45 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4,5 ml) se trató con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (93 mg, 0,67 mmoles) y bromuro de cianógeno (100 mg, 0,94 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre celita. El filtrado se lavó con AcOH (1N) y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando (MeOH al 2%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar éster metílico del ácido 3-[(1-ciano-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (154 mg, 74% de rendimiento) como una espuma amarilla pálida.

## Etapa II

Se disolvió éster metílico del ácido 3-[(1-ciano-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (150 mg, 0,32 mmoles) en una mezcla 4:1 de dioxano:H<sub>2</sub>O (3,2 ml), y se trató con LiOH·H<sub>2</sub>O (20 mg, 0,48 mmoles). Después de agitar 2 horas a 50°C, los disolventes se eliminaron y después se repartieron entre 5 ml de H<sub>2</sub>O acidificada hasta pH 4 y 5 ml de EtOAc. La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa de acetato de etilo combinada se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando (MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar ácido 3-[(1-ciano-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (114,3 mg, 78% de rendimiento) como una espuma verde pálido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 7,80 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 4,44 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 1,96 (t, 1H), 1,88 (d, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 6H), 1,20 (m, 3H), 0,70 (d, 3H), 0,60 (m, 2H).

## Ejemplo 34

Ácido *cis*-3-[(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico Compuesto 86



## Etapa I

A una suspensión de polvo de cinc (2,87 g, 44,0 mmoles) y dibromoetano (1,00 ml, 14,4 mmoles) en tetrahydrofurano (20 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno a -40°C, se añadió tetracloruro de titanio (10 ml de una disolución 1M en diclorometano, 10 mmoles). La mezcla se dejó entonces calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante dos días a esta temperatura. Este reactivo de metilación (2,5 eq.) se añadió a una disolución de éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (0,200 g, 0,440 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (2 ml), y la mezcla resultante se agitó 3 h a temperatura ambiente. Se añadió entonces una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El bruto se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo al 30%/hexanos) para dar 160 mg (81%) de éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarboxil)-(4-metilen-ciclohexil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,63 ppm (d, 2H); 7,40 ppm (m, 3H); 6,98 ppm (s, 1H); 4,82 ppm (tt, 1H); 4,78 ppm (d, 2H); 3,85 ppm (s, 3H); 2,20 ppm (m, 4H); 2,05 ppm (m, 2H); 1,90 ppm (d, 1H); 1,65 ppm (m, 4H); 1,42 ppm (m, 1H); 1,30 ppm (m, 2H); 1,00 ppm (m, 2H); 0,78 ppm (d, 3H); 0,64 ppm (m, 2H).

## Etapa II

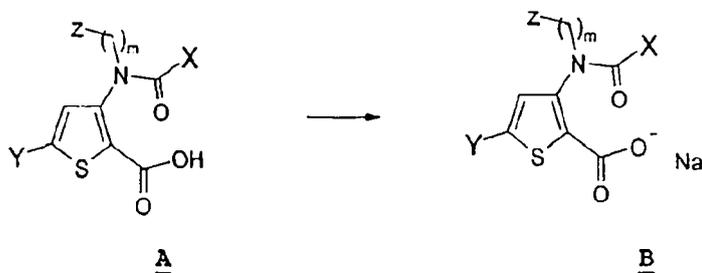
A una disolución de agua (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) se añadió acetato mercúrico (83,0 mg, 0,277 mmoles, 1 eq.) a temperatura ambiente. Tras agitar 10 min., la disolución amarilla se enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota una disolución de éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-metilen-ciclohexil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (125 mg, 0,277 mmoles, 1 eq.). La mezcla resultante se agitó 1 h a 0°C. Después se añadió NaOH 3M (1 ml), seguido de borohidruro de sodio (10,0 mg, 0,277 mmoles, 1 eq.), y la mezcla de reacción se agitó 15 min. a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El bruto se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo al 50%/hexanos), y se separaron los diastereoisómeros para dar 90 mg de éster metílico del ácido *cis*-3-[(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexano-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico y 6,5 mg de éster metílico del ácido *trans*-3-[(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (74%), ambos como un sólido blanco. Éster metílico del ácido *cis*-3-[(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,63 ppm (d, 2H); 7,40 ppm (m, 3H); 6,98 ppm (s, 1H); 4,50 ppm (tt, 1H); 3,85 ppm (s, 3H); 2,00 ppm (m, 1H); 1,80-1,20 ppm (m, 15H); 1,18 ppm (s, 3H); 0,78 ppm (d, 3H); 0,64 ppm (m, 2H).

## Etapa III

A una disolución de éster metílico del ácido *cis*-3-[(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexano-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico (70,0 mg, 0,149 mmoles, 1 eq.) en tetrahidrofurano (1 ml), agua (0,5 ml) y metanol (0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (19,0 mg, 0,447 mmoles, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó 3 h a la temperatura ambiente y después se extrajo con éter (2 x 10 ml). La fase acuosa se separó, y las fases orgánicas combinadas se desecharon. La fase acuosa se acidificó hasta pH 1 y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas de diclorometano se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El bruto se purificó mediante cromatografía (metanol al 10%/diclorometano) para dar 50 mg (74%) de ácido *cis*-3-[(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,60 ppm (d, 2H); 7,39 ppm (m, 3H); 7,03 ppm (s, 1H); 4,51 ppm (bs, 2H); 2,00 ppm (m, 1H); 1,80-1,20 ppm (m, 15H); 1,12 ppm (s, 3H); 0,71 ppm (d, 3H); 0,60 ppm (m, 2H).

## Ejemplo 35

Preparación de la sal sódica de los compuestos



Una disolución del compuesto A del ácido carboxílico (1 mmoles) en disolución 1:1 de dioxano/agua a 0°C se trató con una disolución 0,1N de NaOH (1 mmoles, 1 eq.). La reacción se agitó durante 15 min. La disolución se concentró entonces y se liofilizó para obtener carboxilato de sodio, compuesto B, como un sólido.

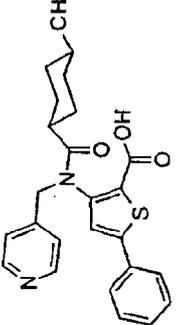
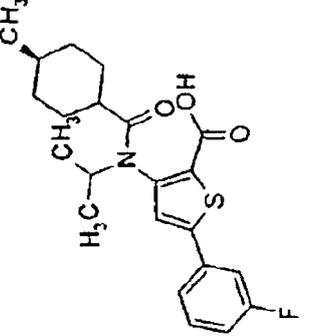
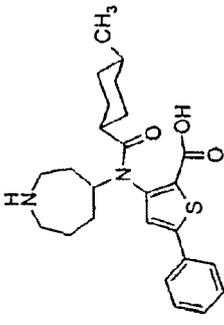
Ejemplo 36

Listado de compuestos y actividad de polimerasa relacionada

Tabla 1

#	Estructura	nombre	Actividad
1		TRIFLUOROACETATO DE 3-[(2-CARBOXI-5-FENIL-TIOFEN-3-IL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-METIL}-PIPERIDINIO;	+++
2		TRIFLUOROACETATO DE 2-[(2-CARBOXI-5-FENIL-TIOFEN-3-IL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-METIL}-PIPERIDINIO;	+++
3		ÁCIDO 3-[(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-PIRIDIN-3-ILMETIL-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO	+++

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

#	Estructura	nombre	Actividad
4		<p>ÁCIDO 3-[(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-PIRIDIN-4-ILMETIL-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
5		<p>ÁCIDO 5-(3-FLUORO-FENIL)-3-[ISOPROPIL-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
6		<p>ÁCIDO 3-[AZEPAN-4-IL-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

5

10

15

20

25

30

35

40

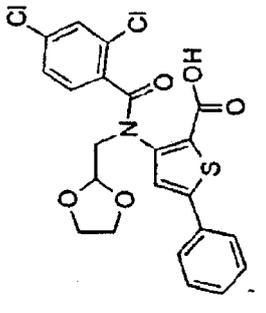
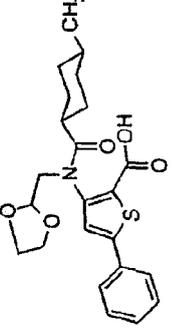
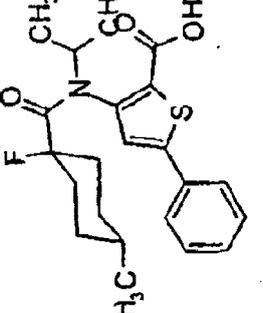
45

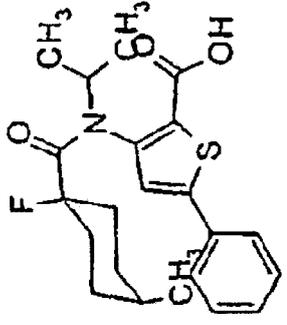
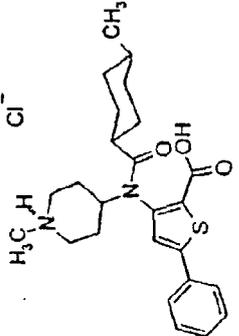
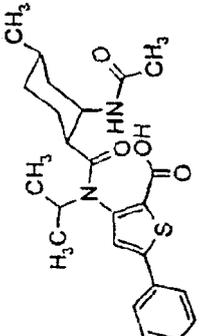
50

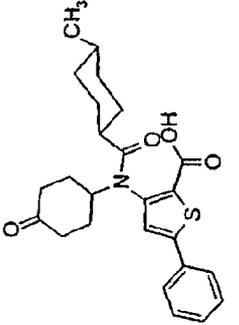
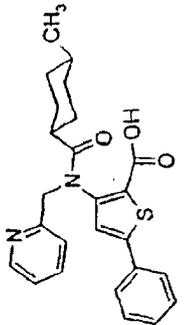
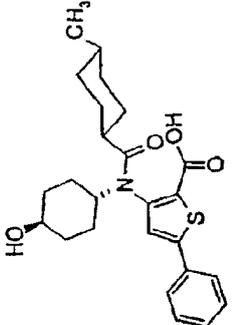
55

60

65

#	Estructura	nombre	Actividad
7		<p>ÁCIDO 3-[(2,4-DICLORO-BENZOIL) - [1,3]DIOXOLAN-2-ILMETIL-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
8		<p>ÁCIDO 3-[[1,3]DIOXOLAN-2-ILMETIL-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
9		<p>ÁCIDO 3-[(1-FLUORO-4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) - ISOPROPIL-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

#	Estructura	nombre	Actividad
10		<p>ÁCIDO 3-[(1-FLUORO-4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-ISOPROPIL-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+
11		<p>CLORURO DE 4-[(2-CARBOXI-5-FENIL-TIOFEN-3-IL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-1-PIPERIDINIO</p>	+++
12		<p>ÁCIDO 3-[(2-ACETILAMINO-4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-ISOPROPIL-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	++

#	Estructura	nombre	Actividad
13		<p>ÁCIDO 3-[(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) - (4-OXO-CICLOHEXIL) - AMINO]-5-FENIL-TIOFENE-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
14		<p>ÁCIDO 3-[(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) - PIRIDIN-2-ILMETIL-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
15		<p>ÁCIDO 3-[(4-HIDROXI-CICLOHEXIL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) - AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

5

10

15

20

25

30

35

40

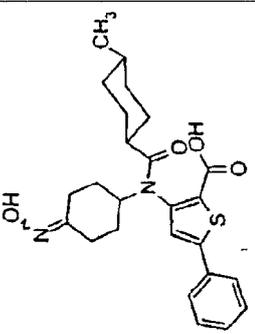
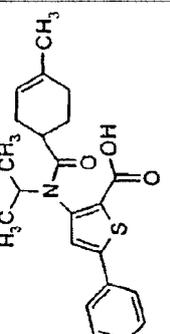
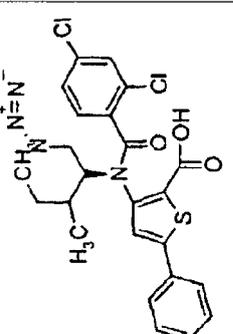
45

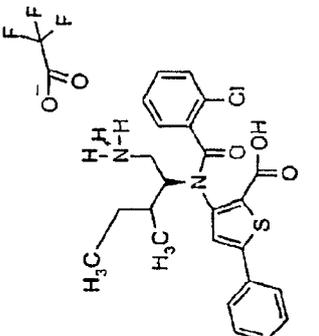
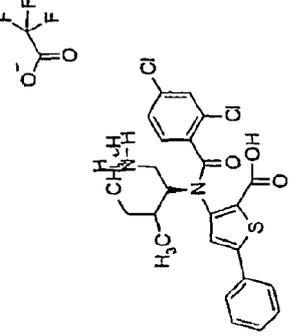
50

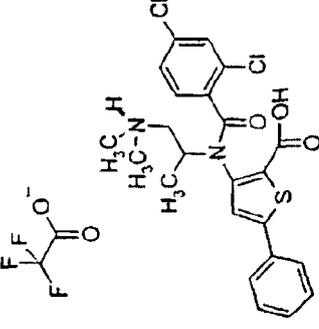
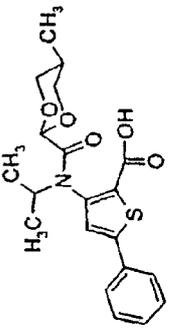
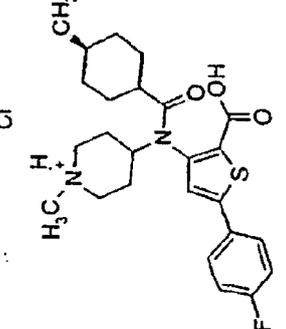
55

60

65

#	Estructura	nombre	Actividad
16		<p>ÁCIDO 3-[(4-HIDROXIIMINO-CICLOHEXIL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
17		<p>ÁCIDO 3-[ISOPROPIL-(4-METIL-CICLOHEX-3-ENCARBONIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
18		<p>ÁCIDO 3-[(1-AZIDOMETIL-2-METIL-BUTIL)-(2,4-DICLORO-BENZOIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

#	Estructura	nombre	Actividad
19		2-[(2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(2-cloro-benzoil)-amino]-3-metil-pentil-amonio	+
20		ÁCIDO 3-[(1-AMINOMETIL-2-METIL-BUTIL)-(2,4-DICLORO-BENZOIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO	++

#	Estructura	nombre	Actividad
21		TRIFLUOROACETATO DE {2-[(2-CARBOXI-5-FENIL-TIOFEN-3-IL) - (2,4-DICLORO-BENZOIL) -AMINO] -PROPIL} -TRIMETIL-AMONIO	+++
22		ÁCIDO 3-[ISOPROPILO-(5-METIL-[1,3]DIOXAN-2-CARBONIL) -AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO	++
23		CLORURO DE 4-[[2-CARBOXI-5-(4-FLUORO-FENIL) -TIOFEN-3-IL] - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO]-1-METIL-PIPERIDINIO	+++

5

10

15

20

25

30

35

40

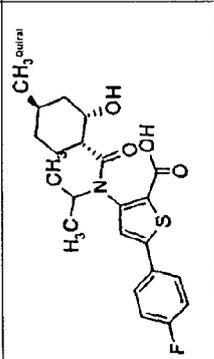
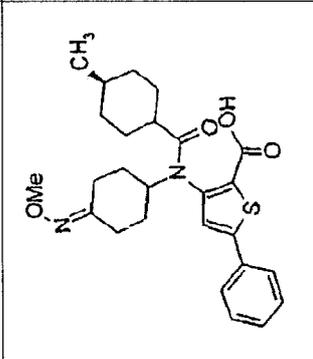
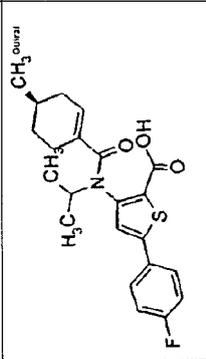
45

50

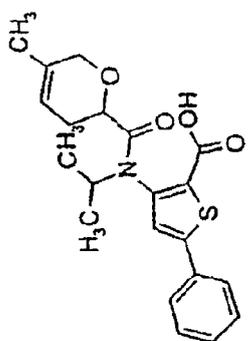
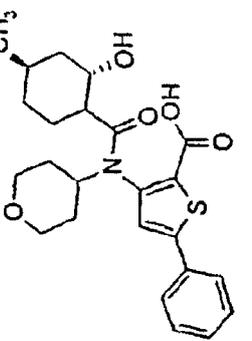
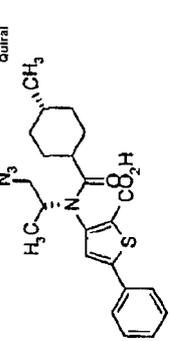
55

60

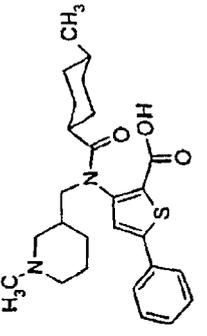
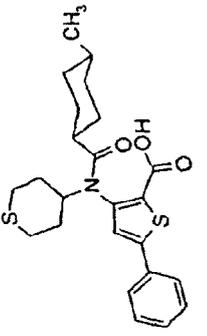
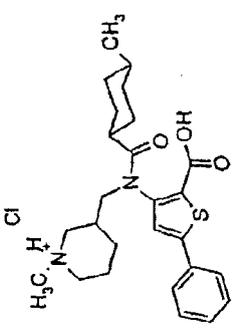
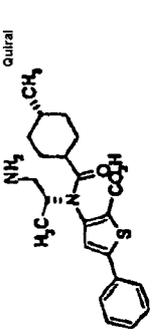
65

#	Estructura	nombre	Actividad
24		<p>ÁCIDO 5-(4-FLUORO-FENIL) -3- [(2-HIDROXI-4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) - ISOPROPIL-AMINO] -TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
25		<p>ÁCIDO 3-[(4-METOXIIMINO-CICLOHEXIL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO] -5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
26		<p>ÁCIDO 5-(4-FLUORO-FENIL) -3-[ISOPROPIL-(4-METIL-CICLOHEX-1-encarbonil) -AMINO] -TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

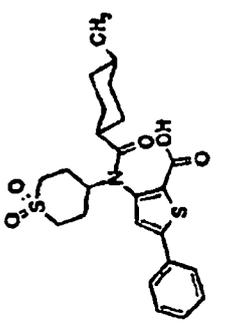
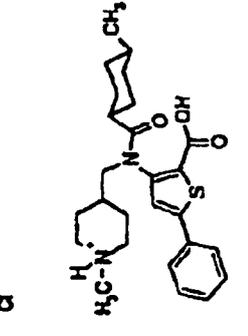
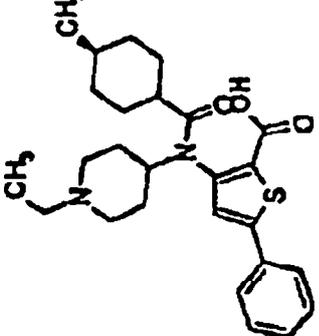
#	Estructura	nombre	Actividad
27		<p>ÁCIDO 3-[(1S)-1-(2-FENIL-TIOFEN-5-CARBOXÍLICO) - AMINO] - 5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
28		<p>ÁCIDO 3-[(1S)-1-(2-FENIL-TIOFEN-5-CARBOXÍLICO) - AMINO] - 4-METILEN-CICLOHEXANOCARBONIL) - AMINO] - 5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	
29		<p>ÁCIDO 3-[(1S)-1-(2-FENIL-TIOFEN-5-CARBOXÍLICO) - AMINO] - 5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	++

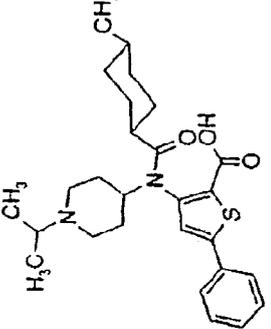
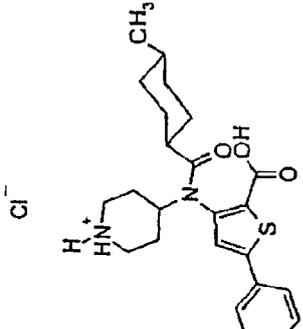
#	Estructura	nombre	Actividad
30		<p>ÁCIDO 3-[ISOPROPIL-(5-METIL-3,6-DIHDRO-2H-PIRAN-2-CARBONIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
31		<p>ÁCIDO 3-[(2-HIDROXI-4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-(TETRAHIDRO-PIRAN-4-IL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
32		<p>ÁCIDO 3-[(2-AZIDO-1-METIL-ETIL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

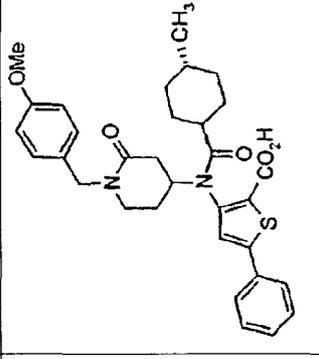
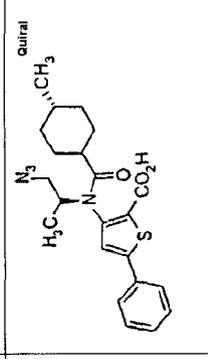
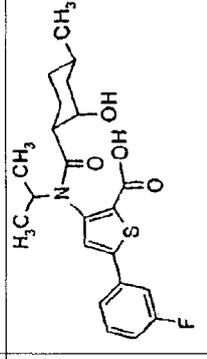
#	Estructura	nombre	Actividad
33		<p>ÁCIDO 3-[(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) - (1-METIL-PIPERIDIN-4-ILMETIL) -AMINO] -5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
34		<p>ÁCIDO 3-[(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) - (TETRAHIDRO-TIOPIRAN-4-IL) -AMINO] -5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
35		<p>CLORURO DE 3-[[ (2-CARBOXI-5-FENIL-TIOFEN-3-IL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO] -METIL] -1-METIL-PIPERIDINIO</p>	+++
36		<p>ÁCIDO 3-[(2-AMINO-1-METIL-ETIL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO] -5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

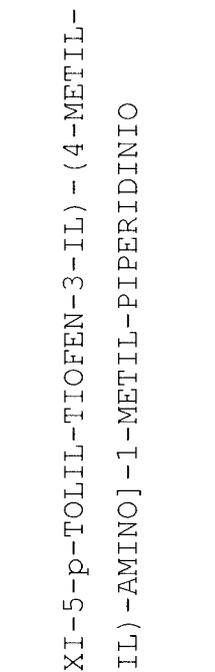
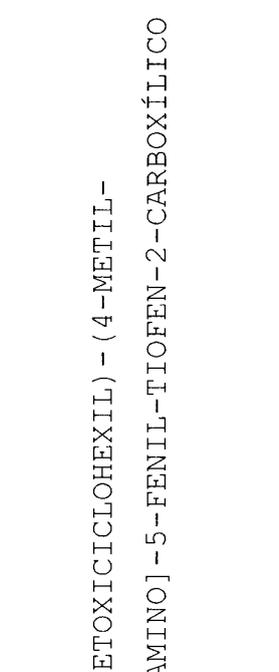
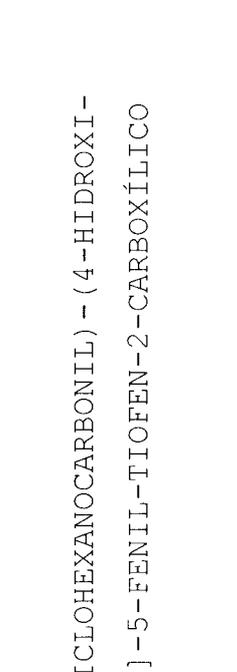
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

#	Estructura	nombre	Actividad
37		<p>ÁCIDO 3-[(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) (1,1-DIOXO-TETRAHIDRO-TIOPIRAN-4-IL) -AMINO] -5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
38		<p>CLORURO DE 4-[(2-CARBOXI-5-FENIL-TIOFEN-3-IL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO] -METIL)-1-METIL-PIPERIDINIO</p>	+++
39		<p>ÁCIDO 3-[(1-ETIL-PIPERIDIN-4-IL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO] -5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

#	Estructura	nombre	Actividad
40		<p>ÁCIDO 3-[(1-ISOPROPIL-PIPERIDIN-4-IL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
41		<p>ÁCIDO 3-[(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-PIPERIDIN-4-IL-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

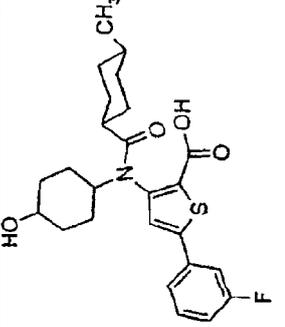
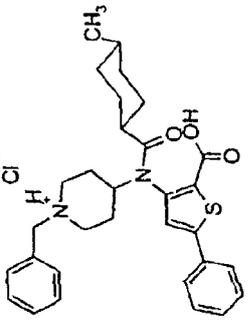
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

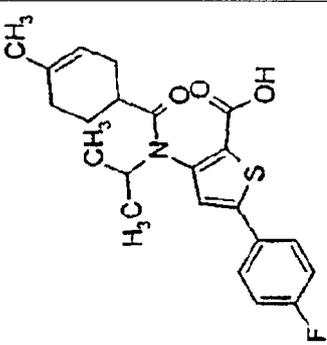
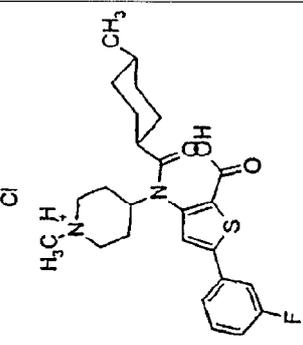
#	Estructura	nombre	Actividad
42		<p>ÁCIDO 3-[[1-(4-METOXI-BENCIL)-2-OXO-PIPERIDIN-4-IL]-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
43		<p>ÁCIDO 3-[(2-AZIDO-1-METIL-ETIL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
44		<p>ÁCIDO 5-(3-FLUORO-FENIL)-3-[(2-HIDROXI-4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-ISOPROPIL-AMINO]-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

#	Estructura	nombre	Actividad
45		CLORURO DE 4-((2-CARBOXI-5-p-TOLIL-TIOFEN-3-IL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO) -1-METIL-PIPERIDINIO	+++
46		ÁCIDO 3-[(4-METOXICICLOHEXIL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO] -5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO	+++
47		ÁCIDO 3-[(4-ETILCICLOHEXANOCARBONIL) - (4-HIDROXI-CICLOHEXIL) -AMINO] -5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO	+++

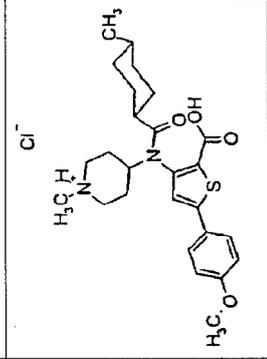
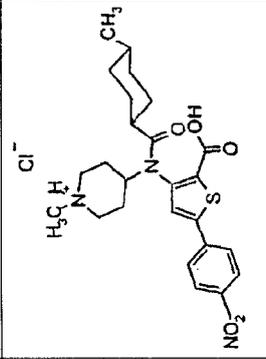
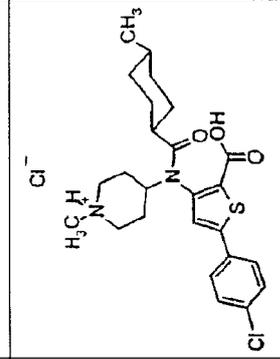
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

#	Estructura	nombre	Actividad
48		<p>ÁCIDO 3-[(1-ACETIL-PIPERIDIN-4-IL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO] -5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
49		<p>CLORURO DE 4-[(2-CARBOXI-5-FENIL-TIOFEN-3-IL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO] -1-METIL-AZEPANIO</p>	+++
50		<p>ÁCIDO 5-(4-FLUORO-FENIL) -3-[(4-HIDROXI-CICLOHEXIL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO] -TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

#	Estructura	nombre	Actividad
51		<p>ÁCIDO 5-(3-FLUORO-FENIL)-3-[(4-HIDROXI-CICLOHEXIL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
52		<p>ÁCIDO 3-[(1-BENCIL-PIPERIDIN-4-IL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

#	Estructura	nombre	Actividad
53		<p>ÁCIDO 5-(4-FLUORO-FENIL) - 3 - [ ISOPROPIL - ( 4 - METIL - CICLOHEX - 3 - ENCARBONIL ) - AMINO ] - TIOFEN - 2 - CARBOXÍLICO</p>	+++
54		<p>CLORURO DE 4 - [ [ 2 - CARBOXI - 5 - ( 3 - FLUORO - FENIL ) - TIOFEN - 3 - IL ] - ( 4 - METIL - CICLOHEXANOCARBONIL ) - AMINO ] - 1 - METIL - PIPERIDINIO</p>	+++

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

#	Estructura	nombre	Actividad
55		CLORURO DE 4-[[2-CARBOXI-5-(4-METOXI-FENIL)-TIOFEN-3-IL]-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-1-METIL-PIPERIDINIO	+++
56		CLORURO DE 4-[[2-CARBOXI-5-(4-NITRO-FENIL)-TIOFEN-3-IL]-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-1-METIL-PIPERIDINIO	+++
57		CLORURO DE 4-[[2-CARBOXI-5-(4-CLORO-FENIL)-TIOFEN-3-IL]-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-1-METIL-PIPERIDINIO	+++

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

#	Estructura	nombre	Actividad
58		<p>CLORURO DE 4-[[2-CARBOXI-5-(4-CIANO-FENIL)-TIOFEN-3-IL]]-(4-ETIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-1-METIL-PIPERIDINIO</p>	+++
59		<p>ÁCIDO 5-(4-CLORO-FENIL)-3-[(4-HIDROXI-CICLOHEXIL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
60		<p>ÁCIDO 3-[(4-HIDROXI-CICLOHEXIL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-5-(4-METOXI-FENIL)-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

5

10

15

20

25

30

35

40

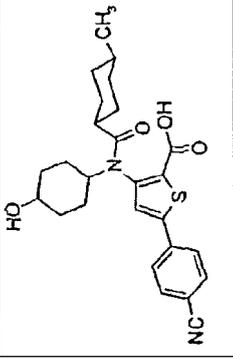
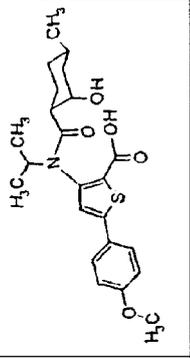
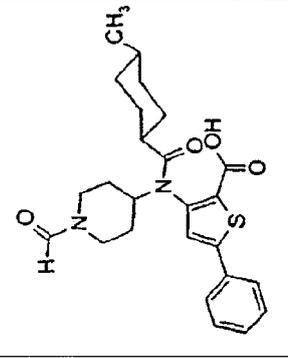
45

50

55

60

65

#	Estructura	nombre	Actividad
61		<p>ÁCIDO 5-(4-CIANO-FENIL)-3-[(4-HIDROXI-CICLOHEXIL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
62		<p>ÁCIDO 3-[(2-HIDROXI-4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-ISOPROPIL-AMINO]-5-(4-METOXI-FENIL)-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
63		<p>ÁCIDO 3-[(1-FORMIL-PIPERIDIN-4-IL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

5

10

15

20

25

30

35

40

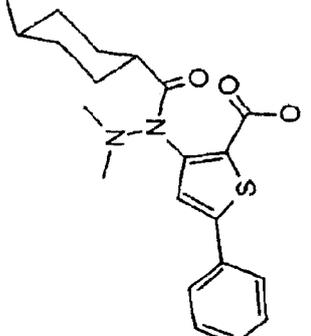
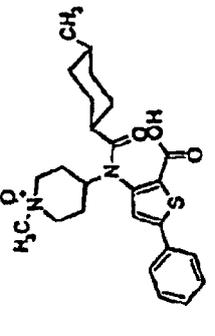
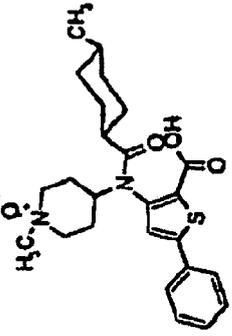
45

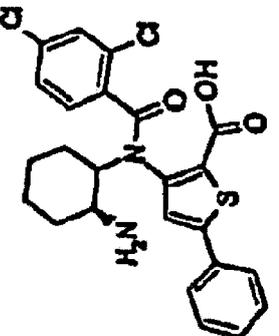
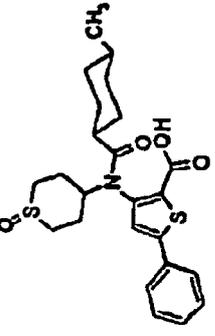
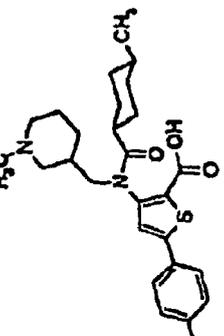
50

55

60

65

#	Estructura	nombre	Actividad
64		<p>ácido 3-[[N',N'-dimetil-N-(4-metil-ciclohexanocarboxil)-hydrazino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico</p>	+++
65		<p>ÁCIDO 3-[[4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-(1-METIL-1-OXI-PIPERIDIN-4-IL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
66		<p>ÁCIDO 3-[[4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-(1-METIL-1-OXI-PIPERIDIN-4-IL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

#	Estructura	nombre	Actividad
67		<p>ÁCIDO 3-[(2-AMINO-CICLOHEXIL) - (2, 4-DICLORO-BENZOIL) - AMINO] - 5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	---
68		<p>ÁCIDO 3-[(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) - (1-OXO-TETRAHIDRO-TIOPIRAN-4-IL) -AMINO] - 5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
69		<p>ÁCIDO 5-(4-FLUOROFENIL) - ((4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) - 1-(METIL-PIPERIDIN-3-ILMETIL) -AMINO) - TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

5

10

15

20

25

30

35

40

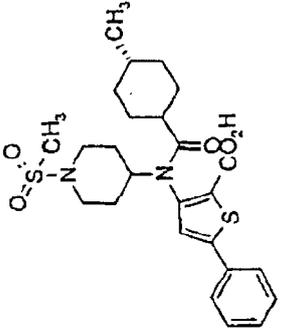
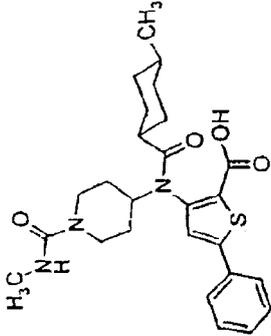
45

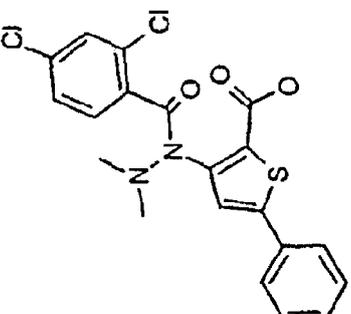
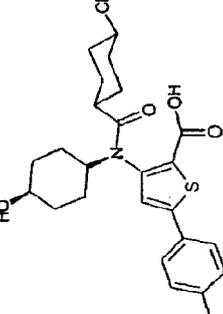
50

55

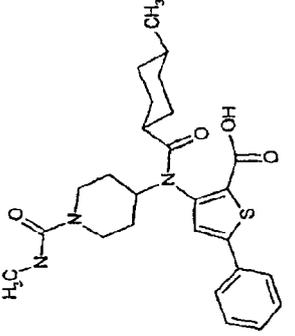
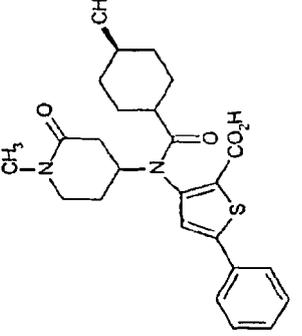
60

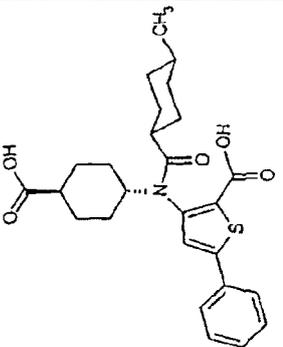
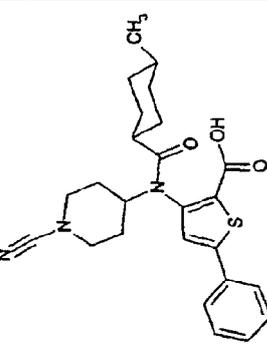
65

#	Estructura	nombre	Actividad
70		<p>ÁCIDO 3-[(1-METANSULFONIL-PIPERIDIN-4-IL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
71		<p>ÁCIDO 3-[(1-METILCARBAMOIL-PIPERIDIN-4-IL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	

#	Estructura	nombre	Actividad
72		<p>ácido 3-[N-(2,4-dicloro-benzoil)-N',N'-dimetil-hidrazino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico</p>	+++
73		<p>ÁCIDO 5-(4-FLUORO-FENIL)-3-[(4-HIDROXI-CICLOHEXIL)-AMINO]-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

#	Estructura	nombre	Actividad
74		<p>ÁCIDO 3-[(1-METILCARBAMOIL-PIPERIDIN-4-IL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO] -5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
75		<p>ÁCIDO 3-[(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) - (1-METIL-2-OXO-PIPERIDIN-4-IL) -AMINO] -5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

#	Estructura	nombre	Actividad
76		<p>ÁCIDO 3-[(4-CARBOXI-CICLOHEXIL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
77		<p>ÁCIDO 3-[(1-CIANO-PIPERIDIN-4-IL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

#	Estructura	nombre	Actividad
78		<p>ÁCIDO 3- [(4-CARBOXI-CICLOHEXIL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO] -5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
79		<p>ÁCIDO 5- (3,4-DIFLUORO-FENIL) -3- [(4-HIDROXI-CICLOHEXIL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO] -TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
80		<p>ÁCIDO 5'-ACETIL-4- [(4-HIDROXI-CICLOHEXIL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO] - [2,2'] BITIOFENIL-5-CARBOXÍLICO</p>	+++

5

10

15

20

25

30

35

40

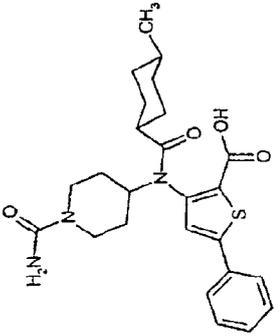
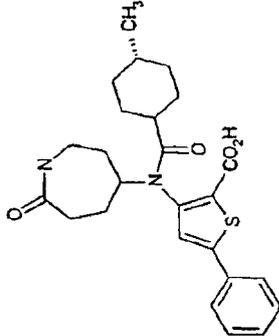
45

50

55

60

65

#	Estructura	nombre	Actividad
81		<p>ÁCIDO 3-[(1-CARBAMOIL-PIPERIDIN-4-IL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO] -5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
82		<p>ÁCIDO 3-[(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) - (7-OXO-AZEPAN-4-IL) -AMINO] -5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

#	Estructura	nombre	Actividad
83		<p>ÁCIDO 3-[(1-AMINO-OXALIL-PIPERIDIN-4-IL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
84		<p>ÁCIDO 3-[ETIL-(4-METIL-BENZOIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

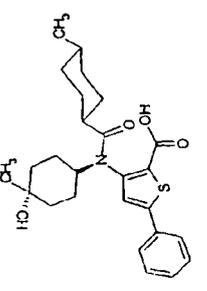
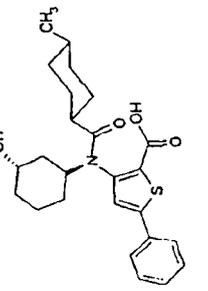
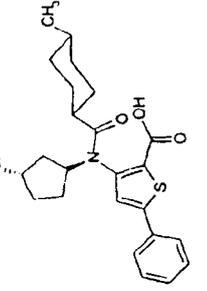
55

60

65

#	Estructura	nombre	Actividad
85		<p>ÁCIDO 5- (4-ACETIL-FENIL) -3- [ (4-HIDROXI-CICLOHEXIL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO] -TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
86		<p>ÁCIDO 3- [ (4-HIDROXI-4-METIL-CICLOHEXIL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO] -5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
87		<p>ÁCIDO 3- [ (3-HIDROXI-CICLOHEXIL) - (4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL) -AMINO] -5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

#	Estructura	nombre	Actividad
88		<p>ÁCIDO 3-[(4-HIDROXI-4-METIL-CICLOHEXIL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
89		<p>ÁCIDO 3-[(3-HIDROXI-4-METIL-CICLOHEXIL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	+++
90		<p>ÁCIDO 3-[(3-HIDROXI-CICLOPENTIL)-(4-METIL-CICLOHEXANOCARBONIL)-AMINO]-5-FENIL-TIOFEN-2-CARBOXÍLICO</p>	...

+++ IC<sub>50</sub> < 5 μM

++ IC<sub>50</sub> 5 μM-20 μM

+ IC<sub>50</sub> > 20 μM

## Ejemplo 37

*Evaluación de compuestos en el ensayo de ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC*

5 Las siguientes referencias se incorporan todas como referencia:

1. **Behrens, S., Tomei, L., De Francesco, R.** (1996) *FRO* 15, 12-22.

10 2. **Harlow, E, y Lane, D.** (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbord Laboratory. Cold Spring Harbord. NY.*

3. **Lohmann, V., Körner, F., Herian, U. y Bartenschlager, R.** (1997) *J. Virol.* 71, 8416-8428

15 4. **Tomei, L., Failla, C, Santolini, E., De Francesco, R., y La Monica, N.** (1993) *J Virol* 67, 4017-4026.

5. Se incorpora como referencia la Solicitud de patente US 10/166.031, en trámite junto con la presente.

20 Los compuestos se evaluaron usando un ensayo de polimerasa *in vitro* que contenía ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC recombinante purificada (proteína NS5B). La NS5B de VHC se expresó en células de insecto usando un baculovirus recombinante como vector. Los procedimientos experimentales usados para la clonación, expresión y purificación de la proteína NS5B del VHC se describen más adelante. A continuación se proporcionan detalles de los ensayos de ARN polimerasa dependiente de ARN usados para ensayar los compuestos.

25 Expresión de la proteína NS5B del VHC en células de insecto: El ADNc que codifica toda la proteína NS5B de la cepa VHC-Bk, genotipo 1b, se amplificó por PCR usando los cebadores NS5Nhe5' (5'-GCTAGCGCTAGCTCAATGT CCTACACATGG-3') y XhoNS53' (5'-CTCGAGCTCGAGCGTCCATCGGTTGGGGAG-3') y el plásmido pCD 3.8-9.4 como molde (Tomei y col., 1993). NS5Nhe5' y XhoNS53' contienen dos sitios *NheI* y *XhoI* (secuencias subrayadas), respectivamente, en su extremo 5'. El fragmento de ADN amplificado se clonó en el plásmido de expresión bacteriano pET-21b (Novagen) entre los sitios de restricción *NheI* y *XhoI*, para generar el plásmido PET/NS5B. Este plásmido se usó posteriormente como molde para amplificar por PCR la región codificante de NS5B, usando los cebadores NS5B-H9 (5'-ATACATATGGCTAGCATGTCAATGTCTACACATGG-3') y NS5B-R4 (5'-GGATCCG GATCCCGTTCATCGGTTGGGGAG-3'). El NS5B-H9 abarca una región de 15 nucleótidos en el plásmido pET-21b seguido del codón de inicio de la traducción (ATG) y 8 nucleótidos correspondientes al extremo 5' de la región codificante de NS5B (nt. 7590-7607 en la secuencia del VHC con el número de acceso M58335). NS5B-R4 contiene dos sitios *BamHI* (subrayados) seguido de 18 nucleótidos correspondientes a la región alrededor del codón de parada en el genoma del VHC (nt. 9365-9347). La secuencia amplificada, de 1,8 kb, se digirió con *NheI* y *BamHI*, y se ligó a un plásmido predigerido pBlueBacII (Invitrogen). El plásmido recombinante resultante se denominó pBac/NS5B. Se co-transfectaron células Sf9 con 3 µg de pBac/NS5B, junto con 1 µg de ADN de baculovirus linealizado (Invitrogen), como se describe en el protocolo del fabricante. Después de dos rondas de purificación en placa, se aisló un baculovirus recombinante de NS5B, BacNS5B. La presencia de la proteína NS5B recombinante se determinó por análisis de transferencia Western (Harlow y Lane, 1988) de células Sf9 infectadas por BacNS5B, usando un antisuero policlonal de conejo (anti-NS5B) generado contra una versión marcada con His de la proteína NS5B expresada en *E. coli*. Las infecciones de células Sf9 con este virus purificado en placa se realizaron en matraces rotativos de un litro a una densidad celular de 1,2 x 10<sup>6</sup> células/ml y una multiplicidad de infección de 5.

*Preparación de una proteína NS5B recombinante soluble*

50 Las células Sf9 se infectaron como se ha descrito anteriormente. Sesenta horas después de la infección, las células se recogieron, después se lavaron dos veces con disolución salina tamponada con fosfato (PBS). Las proteínas totales se solubilizaron como se describe en Lohmann y col. (1997), con algunas modificaciones. En resumen, las proteínas se extrajeron en tres etapas, S1, S2, S3, usando los tampones de lisis (LB) I, LB II y LB III (Lohmann y col., 1997). La composición de LBII se modificó para que contuviese Triton X-100 al 0,1% y NaCl 150 mM para reducir la cantidad de proteína NS5B solubilizada en esta etapa. Además, durante todo el protocolo se evitó el tratamiento de los extractos celulares con ultrasonidos, para conservar la integridad de la estructura proteica.

*Purificación de NS5B recombinante usando cromatografía de líquidos rápida de proteína (FPLC)*

60 La proteína NS5B soluble, en la fracción S3, se diluyó para reducir la concentración de NaCl hasta 300 mM, después se incubó de manera discontinua con perlas de DEAE sepharose (Amersham-Pharmacia) durante 2 h a 4°C, como se describe por Behrens y col. (1996). El material no unido se aclaró por centrifugación durante 15 min a 4°C, a 25.000 rpm mediante el uso de un rotor SW41 (Beckman). El sobrenadante se diluyó adicionalmente para reducir la concentración de NaCl hasta 200 mM, y posteriormente se cargó, con un caudal de 1 ml/min, en una columna de heparina de 5 ml HiTrap® (Amersham-Pharmacia) conectada a un sistema de FLPC® (Amersham-Pharmacia). Las proteínas unidas se eluyeron en fracciones de 1 ml, usando un gradiente continuo de NaCl de 0,2 a 1 M, sobre un volumen de 25 ml. Las fracciones que contenían NS5B se identificaron por electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecil sulfato

## ES 2 345 438 T3

sódico (SDS-PAGE), seguido de la transferencia Western usando el antisuero anti-NS5B a una dilución de 1:2000. Las fracciones positivas se combinaron y el tampón de elución se cambió por NaPO<sub>4</sub> 50 mM, pH 7,0, glicerol al 20%; Triton X-100 al 0,5% y DTT 10 mM, usando una columna PD-10 (Amersham-Pharmacia). La muestra se cargó después en una columna SP de 1 ml HiTrap® (Amersham-Pharmacia), con un caudal de 0,1 ml/min. Las proteínas unidas se eluyeron usando un gradiente continuo de NaCl de 0 a 1 M sobre un volumen de 15 ml. Las fracciones eluidas se analizaron por SDS-PAGE y transferencia Western. Alternativamente, las proteínas se visualizaron, después de SDS-PAGE, por tinción con plata usando el kit Silver Stain Plus (BioRad) como se describe por el fabricante. Las fracciones positivas se ensayaron para determinar la actividad RdRp (véase más adelante), y las más activas se combinaron y se almacenaron como una disolución en glicerol al 40% a -70°C.

10

*Ensayo in vitro de centelleo por proximidad en Flashplate de RdRp del VHC (ensayo STREP-FLASH) usado para evaluar análogos*

15 Este ensayo consiste en la medición de la incorporación de UTP radiomarcado con [<sup>3</sup>H] en un cebador molde polyrA/oligo dT biotinilado, capturado sobre la superficie de Flashplates™ de microtitulación impregnadas con líquido de centelleo revestidas con estreptavidina (NEN Life Science Products inc, MA, USA, SMP 103A). En resumen, una disolución de polyrA de 400 ng/μl (Amersham Pharmacia Biotech) se mezcló volumen con volumen con 5' biotin-oligo dT<sub>15</sub> a 20 pmol/μl. El molde y los cebadores se desnaturalizaron a 95°C durante 5 minutos, y después se incubaron a 37°C durante 10 minutos. Los cebadores molde hibridados se diluyeron posteriormente en un tampón que contenía Tris-HCl y se dejaron unir durante toda la noche a flashplates revestidas con estreptavidina. El material no unido se desechó, los compuestos se añadieron en una disolución de 10 μl seguido de 10 μl de una disolución que contenía MgCl<sub>2</sub> 50 mM, Tris-HCl 100 mM, pH 7,5, NaCl 250 mM y DTT 5 mM. La reacción enzimática se inició después de la adición de una disolución de 30 μl que contenía la enzima y sustrato, para obtener las siguientes concentraciones: UTP 25 μM, [<sup>3</sup>H] UTP 1 μCi, y NS5B de VHC recombinante 100 nM. Se dejó que las reacciones de RdRp transcurrieran durante 2 h a temperatura ambiente, después de lo cual los pocillos se lavaron tres veces con 250 μl de una disolución de NaCl 0,15 M, se secaron al aire a 37°C y se contaron usando contador de centelleo de líquidos (Wallac Microbeta Trilex, Perkin-Elmer, MA, USA). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

30 Los ejemplos anteriores se pueden repetir con éxito similar sustituyendo los agentes reaccionantes y/o condiciones de operación genérica o específicamente descritos de esta invención por aquellos usados en los ejemplos anteriores.

35 A partir de la descripción anterior, el experto en la técnica puede averiguar fácilmente las características esenciales de esta invención y, sin separarse del espíritu y alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a los diversos usos y condiciones.

40

45

50

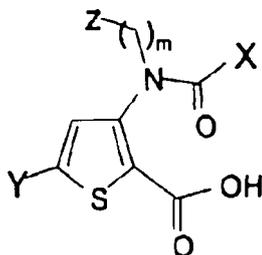
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que;

Z es ciclohexilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, SO<sub>2</sub>Rf, CONRgRh; alquilo de C<sub>1-6</sub>, aralquilo de C<sub>6-12</sub>, arilo de C<sub>6-12</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, C(O)alquilo de C<sub>1-6</sub>, heterociclo de C<sub>3-10</sub>, hidroxilo, NRgRh, C(O)ORf o ciano;

Rf, Rg y Rh, en cada caso, son independientemente H o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

Y es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, SO<sub>2</sub>Rf, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, C(O)alquilo de C<sub>1-6</sub>, C(O)ORf, ciano y azido;

X es ciclohexilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub>, halógeno, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub> o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

m es 0.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Z es ciclohexilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, SO<sub>2</sub>Rf, CONRgRh, alquilo de C<sub>1-6</sub>, aralquilo de C<sub>6-12</sub>, arilo de C<sub>6-12</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, C(O)alquilo de C<sub>1-6</sub>, heterociclo de C<sub>3-10</sub>, hidroxilo, NRgRh, C(O)ORf o ciano.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Z es hidroxiciclohexilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Z es 4-hidroxiciclohexilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X es ciclohexilo sustituido con alquilo de C<sub>1-6</sub>.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que X es ciclohexilo sustituido con alquilo de C<sub>1-3</sub>.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X es 4-metil-ciclohexilo o 2-hidroxi-4-metil-ciclohexilo.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que X es 4-metil-ciclohexilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, y ciano.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es fenilo sustituido con uno o más halógenos.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es fenilo sustituido con uno o más alquilo de C<sub>1-6</sub>.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es fenilo sustituido con uno o más metilo.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es fenilo sustituido con uno o más alquilo de C<sub>1-6</sub>.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es fenilo sustituido con uno o más metilo.

15. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es fenilo.

16. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es 4-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-ciano-fenilo, o p-tolilo.

## ES 2 345 438 T3

17. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de:

Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(4-hidroxiimino-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(4-metoxiimino-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(4-metoxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-(4-metil-ciclohexil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(4-metoxi-fenil)-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 5-(4-ciano-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(4-carboxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 5-(3,4-difluoro-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 5-(4-acetil-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(3-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

18. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es ácido 3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexano-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es ácido 3-[(4-hidroxiimino-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es ácido 3-[(4-metoxiimino-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es ácido 3-[(4-metoxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexano-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es ácido 3-[(4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-(4-metil-ciclohexil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

## ES 2 345 438 T3

26. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es ácido 5-(4-cloro-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 27. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es ácido 3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexano-carbonil)-amino]-5-(4-metoxi-fenil)-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 28. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es ácido 5-(4-ciano-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 29. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es ácido 3-[(4-carboxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexano-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es ácido 5-(3,4-difluoro-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

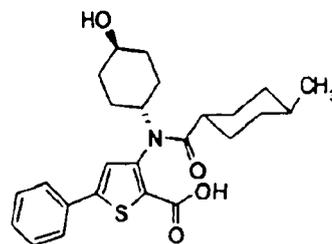
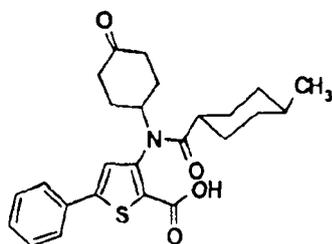
20 31. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es ácido 5-(4-acetil-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 32. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es ácido 3-[(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

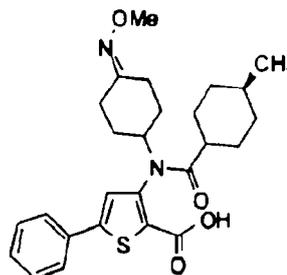
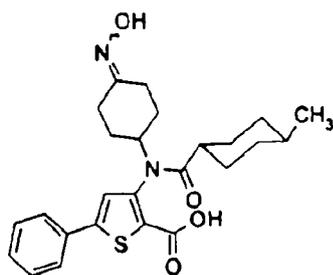
33. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es ácido 3-[(3-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 34. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho compuesto se selecciona de los compuestos de las siguientes fórmulas y sus sales farmacéuticamente aceptables:

35

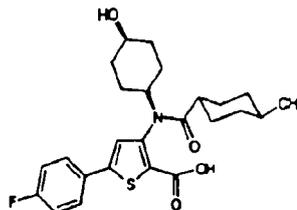
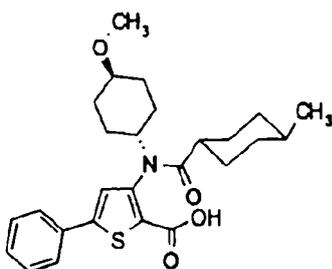


40



45

50

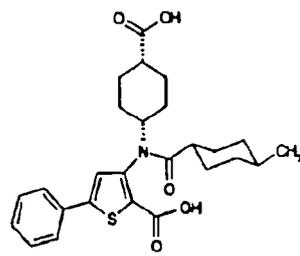
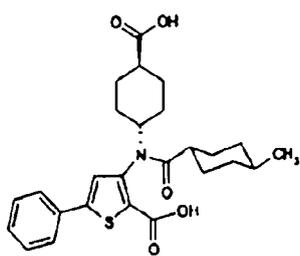


55

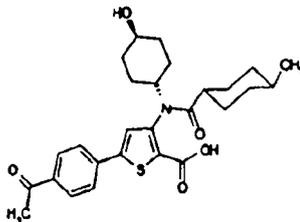
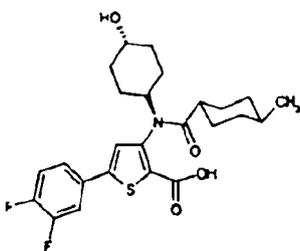
60

65

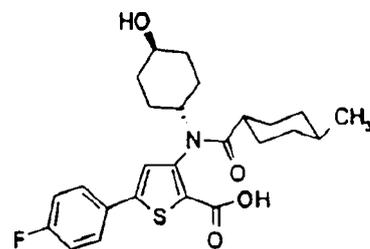
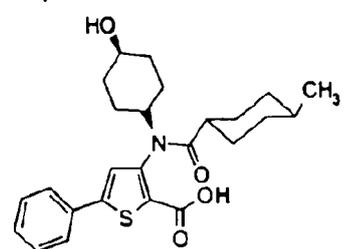
5



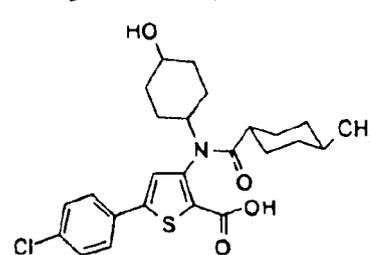
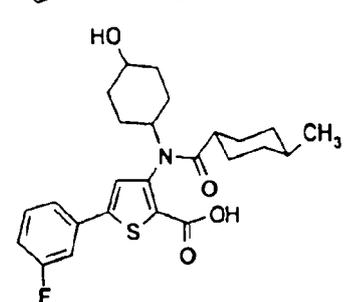
10



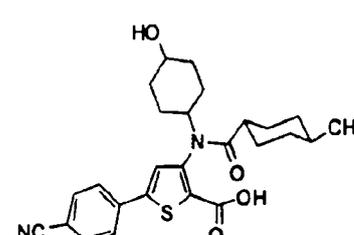
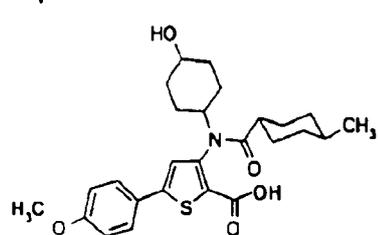
15



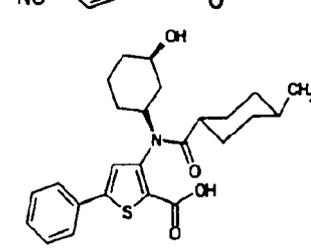
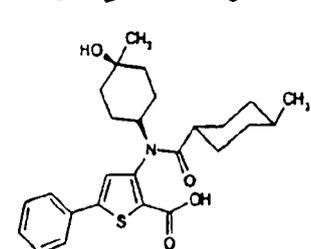
25



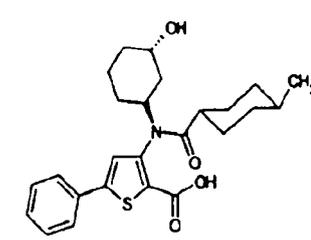
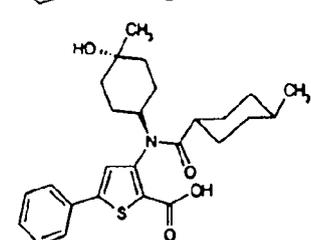
30



45



50



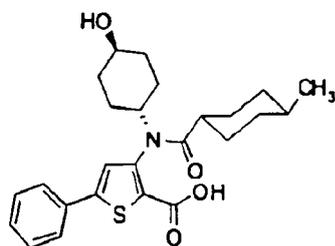
60

65

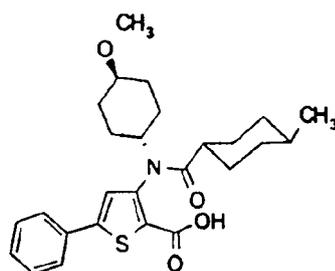
ES 2 345 438 T3

35. Un compuesto según la reivindicación 34, en el que dicho compuesto se selecciona de los compuestos de las siguientes fórmulas y sus sales farmacéuticamente aceptables:

5



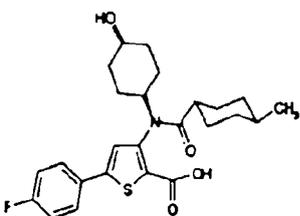
10



15

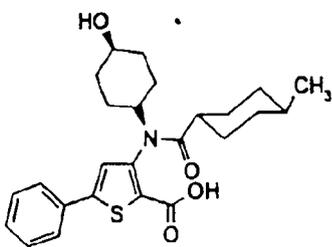
20

25



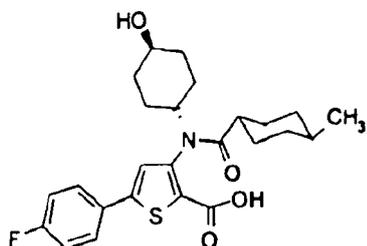
30

35



40

45



50

55

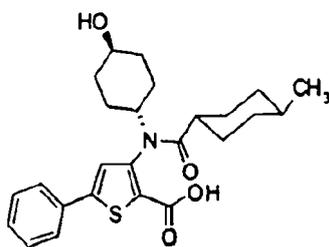
60

65

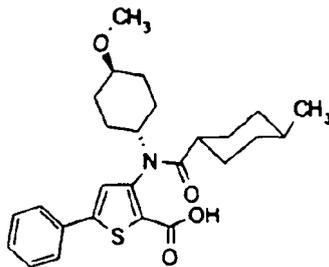
ES 2 345 438 T3

36. Un compuesto según la reivindicación 34, en el que dicho compuesto se selecciona de los compuestos de las siguientes fórmulas y sus sales farmacéuticamente aceptables:

5

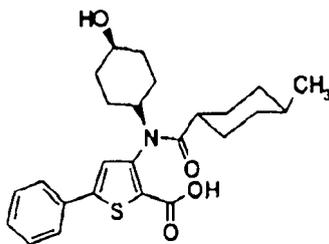


10



15

20



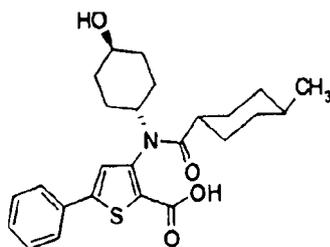
25

30

35

37. Un compuesto según la reivindicación 34, en el que dicho compuesto se selecciona de los compuestos de las siguientes fórmulas y sus sales farmacéuticamente aceptables:

40



45

50

38. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es: ácido 3-[(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o ácido cis-3-[(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

39. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es ácido 3-[(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

40. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es: ácido cis-3-[(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

41. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es: ácido 3-[(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico.

## ES 2 345 438 T3

42. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto es:

Ácido cis-3-[(4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico.

5

43. Un compuesto seleccionado de:

Trifluoroacetato de 3-[[2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-metil]-piperidinio;

10

Trifluoroacetato de 2-[[2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-metil]-piperidinio;

Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-piridin-3-ilmetil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

15

Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-piridin-4-ilmetil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-[isopropil-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;

20

Ácido 3-[azepan-4-il-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(2,4-dicloro-benzoil)-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

25

Ácido 3-[[1,3]dioxolan-2-ilmetil-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(1-fluoro-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Cloruro de 4-[(2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio;

30

Ácido 3-[(2-acetilamino-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-piridin-2-ilmetil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

35

Ácido 3-[isopropil-(4-metil-ciclohex-3-encarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(1-azidometil-2-metil-butil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

40

2-[(2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-2,4-dicloro-benzoil)-amino]-3-metil-pentil-amonio;

Ácido 3-[(1-aminometil-2-metil-butil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

45

Trifluoroacetato de {2-[(2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-propil}-trimetilamonio;

Ácido 3-[isopropil-(5-metil-[1,3]dioxan-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Cloruro de 4-[[2-carboxi-5-(4-fluoro-fenil)-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio;

50

Ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-[(2-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-[isopropil-(4-metil-ciclohex-1-encarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;

55

Ácido 3-[isopropil-(5-metil-tetrahidro-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[isopropil-(4-metilen-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

60

Ácido 3-[isopropil-(5-metil-tetrahidro-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[isopropil-(5-metil-3,6-dihidro-2H-piran-2-carbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

65

Ácido 3-[(2-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(2-azido-1-metil-etil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

## ES 2 345 438 T3

- Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 5 Cloruro de 3-[[2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-metil]-1-metil-piperidinio;
- Ácido 3-[(2-amino-1-metil-etil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 10 Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Cloruro de 4-[[2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-metil]-1-metil-piperidinio;
- 15 Ácido 3-[(1-etil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Ácido 3-[(1-isopropil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 20 Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Ácido 3-[[1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 25 Ácido 3-[(2-azido-1-metil-etil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-[(2-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-tiofen-2-carboxílico;
- Cloruro de 4-[[2-carboxi-5-p-tolil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio;
- 30 Ácido 3-[(1-acetil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Cloruro de 4-[[2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-azepanio;
- 35 Ácido 3-[(1-bencil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-[isopropil-(4-metil-ciclohex-3-encarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;
- 40 Cloruro de 4-[[2-carboxi-5-(3-fluoro-fenil)-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio;
- Cloruro de 4-[[2-carboxi-5-(4-metoxi-fenil)-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio;
- 45 Cloruro de 4-[[2-carboxi-5-(4-nitro-fenil)-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio;
- Cloruro de 4-[[2-carboxi-5-(4-cloro-fenil)-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio;
- Cloruro de 4-[[2-carboxi-5-(4-ciano-fenil)-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio;
- 50 Ácido 3-[(2-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-5-(4-metoxi-fenil)-tiofen-2-carboxílico;
- Ácido 3-[(1-formil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 55 Ácido 3-[N',N'-dimetil-N-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-hidrazino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(metil-1-oxi-piperidin-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 60 Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-1-oxi-piperidin-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Ácido 3-[(2-amino-ciclohexil)-(2,4-dicloro-benzoil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- 65 Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-oxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;
- Ácido 5-(4-fluorofenil)-((4-metil-ciclohexanocarbonil)-1-(metil-piperidin-3-ilmetil)-amino)-tiofen-2-carboxílico;

## ES 2 345 438 T3

Ácido 3-[(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(1-metilcarbamoil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

5 Ácido 3-[N-(2,4-dicloro-benzoil)-N',N'-dimetil-hidrazino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(1-metilcarbamoil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

10 Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(1-ciano-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

15 Ácido 5'-acetil-4-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-[2,2']bitiofenil-5-carboxílico;

Ácido 3-[(1-carbamoil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

20 Ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(7-oxo-azepan-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(1-amino-oxalil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

25 Ácido 3-[etil-(4-metil-benzoil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 3-[(3-hidroxi-ciclopentil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30

44. Un compuesto según la reivindicación 43, en el que dicho compuesto se selecciona de:

4-[(2-carboxi-5-fenil-tiofen-3-il)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-1-metil-piperidinio,

35

Ácido 3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico,

Ácido 3-[(1,1-dioxo-tetrahidro-tiopiran-4-il)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico,

40

Ácido 3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-oxo-tetrahidro-1λ<sup>4</sup>-tiopiran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico, y

45

sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de sodio.

50

46. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable es la sal de litio.

47. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable es la sal de potasio.

55

48. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 como una sustancia terapéutica.

49. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, para la fabricación de un medicamento.

60

50. El uso según la reivindicación 49, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección vírica por Flaviviridae en un hospedante.

51. Un uso según la reivindicación 50, en el que dicha infección vírica por Flaviviridae es VHC.

65

52. Un uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, para la fabricación de un medicamento para inhibir o reducir la actividad de una polimerasa vírica de Flaviviridae en un hospedante.

## ES 2 345 438 T3

53. Un uso según la reivindicación 52, en el que dicha polimerasa es una ARN polimerasa dependiente de ARN.
54. Un uso según la reivindicación 52, en el que dicha polimerasa es polimerasa del VHC.
- 5 55. Un uso según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 54, en el que dicho medicamento comprende además al menos un agente adicional elegido de inhibidores de la serina proteasa vírica, inhibidores de la polimerasa vírica, inhibidores de la helicasa vírica, agentes inmunomoduladores, agentes antioxidantes, agentes antibacterianos, vacunas terapéuticas, agentes hepatoprotectores, y agentes antisentido.
- 10 56. Un uso según la reivindicación 55, en el que dicho al menos un agente adicional es interferón  $\alpha$ , ribavirina, silybum marianum, interleucina-12, amantadina, ribozima, timosina, N-acetilcisteína o ciclosporina.
57. Un uso según la reivindicación 56, en el que dicho al menos un agente adicional es interferón-a.
- 15 58. Un uso según la reivindicación 56, en el que dicho al menos un agente adicional es ribavirina.
59. Un uso según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 58, en el que el hospedante es un animal.
- 20 60. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 58, en el que el hospedante es un ser humano.
61. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 62. Una composición farmacéutica según la reivindicación 61, que comprende además al menos un agente adicional elegido de inhibidores de la serina proteasa vírica, inhibidores de la polimerasa vírica, inhibidores de la helicasa vírica, agentes inmunomoduladores, agentes antioxidantes, agentes antibacterianos, vacunas terapéuticas, agentes hepatoprotectores, y agente antisentido.
- 30 63. Una composición farmacéutica según la reivindicación 62, en la que dicho al menos un agente adicional es interferón  $\alpha$ , ribavirina, silybum marianum, interleucina-12, amantadina, ribozima, timosina, N-acetilcisteína o ciclosporina.
- 35 64. Una composición farmacéutica según la reivindicación 63, en la que el agente adicional es interferon- $\alpha$ .
65. Una composición farmacéutica según la reivindicación 63, en la que el agente adicional es ribavirina.
66. Una combinación farmacéutica que comprende al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 y al menos un agente adicional elegido de inhibidores de la serina proteasa vírica, inhibidores de la polimerasa vírica, inhibidores de la helicasa vírica, agentes inmunomoduladores, agentes antioxidantes, agentes antibacterianos, vacunas terapéuticas, agentes hepatoprotectores, y agentes antisentido.
- 40 67. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 66, en la que dicho al menos un agente adicional es interferón  $\alpha$ , ribavirina, silybum marianum, interleucina-12, amantadina, ribozima, timosina, N-acetilcisteína o ciclosporina.
- 45 68. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 67, en la que el agente adicional es interferón-a.
69. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 67, en la que el agente adicional es ribavirina.
- 50 70. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 66 a 69, en la que dicho compuesto y dicho agente adicional se usan secuencialmente.
71. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 66 a 69, en la que dicho compuesto y dicho agente adicional se usan simultáneamente.
- 55 72. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, para tratar una infección por VHC en un hospedante.
73. El uso de la reivindicación 50 para la fabricación de un medicamento para tratar una infección vírica por Flaviviridae en un hospedante.
- 60 74. Un uso según la reivindicación 73, en el que dicha infección vírica por Flaviviridae es VHC.
75. Un uso según la reivindicación 74, en el que el hospedante es un animal.
- 65 76. Un uso según la reivindicación 74, en el que el hospedante es un ser humano.

## ES 2 345 438 T3

77. Un compuesto intermedio seleccionado de:

Éster metílico del ácido 5-bromo-3-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilamino)-tiofen-2-carboxílico;

5 Éster metílico del ácido 5-bromo-3-[(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;

10 Éster metílico del ácido 5-bromo-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;

Éster metílico del ácido 5-bromo-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;

15 Éster metílico del ácido 3-[isopropil-(4-oxo-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Éster metílico del ácido 3-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilamino)-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

20 Éster metílico del ácido 3-[(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

25 Éster metílico del ácido 3-[(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Éster metílico del ácido 3-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

30

Éster metílico del ácido 5-fenil-3-(tetrahydro-tiopiran-4-ilamino)-tiofen-2-carboxílico;

Éster metílico del ácido 5-yodo-3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-tiofen-2-carboxílico;

35

Éster metílico del ácido 3-[1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-piperidin-4-ilamino]-5-(1-metil-hexa-1,3,5-trienil)-tiofen-2-carboxílico; y

40 Éster metílico del ácido 3-[1-(benciloxicarbonil)-2-oxo-piperidin-4-ilamino]-5-(1-metil-hexa-1,3,5-trienil)-tiofen-2-carboxílico.

45 78. Un compuesto intermedio seleccionado de:

Éster bencílico del ácido 3-[(2-metoxicarbonil-5-fenil-tiofen-3-il)-amino]-metil}-piperidin-1-carboxílico;

50 Éster bencílico del ácido 3-[(2-metoxicarbonil-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-metil}-piperidin-1-carboxílico;

Éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofen-2-carboxílico;

55

Éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Éster metílico del ácido 3-[(2-acetoxi-4-metil-ciclohexanocarbonil-isopropil-amino)-5-(3-fluoro-fenil)-tiofen-2-carboxílico;

60

Éster metílico del ácido 3-[isopropil-(4-oxo-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Éster metílico del ácido 3-[(2-azido-4-metil-ciclohexanocarbonil)-isopropil-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

65

Éster metílico del ácido 3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(4-nitro-benzoiloxi)-ciclohexil]-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

## ES 2 345 438 T3

Éster metílico del ácido 3-[(4-hidroxiimino-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

5      Éster bencílico del ácido 4-(2-metoxicarbonil-5-fenil-tiofen-3-ilamino)-piperidin-1-carboxílico;

Éster bencílico del ácido 4-[(2-metoxicarbonil-5-fenil-tiofen-3-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico;

10      Éster metílico del ácido 3-[(1-bencil-piperidin-4-il)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

Éster metílico del ácido 3-[(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

15      Éster metílico del ácido 3-[(2-*O*-acetil-4-metil-ciclohexanocarbonil)-(tetrahidro-piran-4-il)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico;

20      Éster metílico del ácido 3-[[1-(4-metoxi-bencil)-2-oxo-piperidin-4-il]-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(1-metil-hexa-1,3,5-trienil)-tiofen-2-carboxílico; y

Éster metílico del ácido 3-[(2-azido-1-metil-etil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-fenil-tiofen-2-carboxílico.

25

30

35

40

45

50

55

60

65