

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 427 342**

(51) Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 333/68 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2010 E 10735402 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013 EP 2475657**

(54) Título: **Ácidos 5-alquiniltien-2-ilcarboxílicos como inhibidores de virus de los Flaviviridae**

(30) Prioridad:

09.09.2009 US 240911 P
21.07.2009 US 227367 P
29.06.2010 US 359466 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2013

(73) Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

(72) Inventor/es:

CANALES, EDA;
CHONG, LEE S.;
CLARKE, MICHAEL O'NEIL HANRAHAN;
DOERFFLER, EDWARD;
LAZERWITH, SCOTT E.;
LEW, WILLARD;
LIU, QI;
MERTZMAN, MICHAEL;
MORGANELLI, PHILIP A.;
WATKINS, WILLIAM J. y
YE, HONG

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 427 342 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

Ácidos 5-alquiniltien-2-ilcarboxílicos como inhibidores de virus de los Flaviviridae

Campo de la invención

La presente solicitud incluye los novedosos inhibidores de los virus Flaviviridae, las composiciones que contienen dichos compuestos y los métodos terapéuticos que incluyen la administración de dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

Los virus que comprenden la familia *Flaviviridae* incluyen, al menos, tres géneros distinguibles, incluidos los *pestivirus*, los *flavivirus* y los *hepacivirus* (Calisher, y otros, J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Aunque los *pestivirus* provocan muchas enfermedades en los animales importantes en cuanto al aspecto económico, como el virus de la diarrea viral bovina (BVDV, por sus siglas en inglés), el virus de la fiebre porcina clásica ([CSFV, por sus siglas en inglés] o peste porcina) y la enfermedad de la frontera en ovinos (BDV, por sus siglas en inglés), su importancia en las enfermedades de los seres humanos es caracterizada en peor medida (Moennig, V., y otros, Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). Los *Flavivirus* son responsables de enfermedades importantes en los seres humanos, como la fiebre del dengue y la fiebre amarilla, mientras que los *hepacivirus* provocan infecciones por el virus de la hepatitis C en los seres humanos. Otras infecciones virales importantes provocadas por la familia *Flaviviridae* incluyen el virus del Nilo Occidental (, WNV, por sus siglas en inglés), el virus de la encefalitis japonesa (JEV, por sus siglas en inglés), el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus Junjin, la encefalitis del Valle de Murray, la encefalitis de St. Louis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk y el virus Zika.

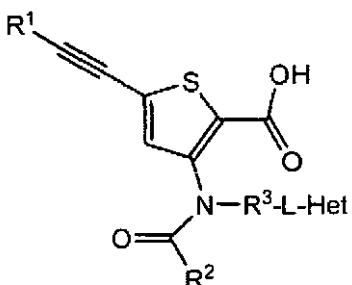
El virus de la hepatitis C (VHC o HCV, por sus siglas en inglés) es la causa principal de enfermedad hepática crónica en el mundo (Boyer, N. y otros, J Hepatol. 32:98-112, 2000) por lo que se dirige un enfoque significativo de la investigación antiviral actual hacia el desarrollo de métodos de tratamiento mejorados para las infecciones crónicas por VHC en los seres humanos (Di Besceglie, A.M. y Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., y otros, J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.; y otros, Nat. Rev. Micro. 2007, 5(6), 453-463). En Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000), Dymock y otros, revisan una cantidad de tratamientos para el VHC. Las curaciones víricas de los pacientes con infecciones crónicas por VHC son difíciles de alcanzar debido a la enorme cantidad de producción del virus diaria en los pacientes con infecciones crónicas y a la mutabilidad de gran espontaneidad del VHC (Neumann, y otros, Science 1998, 282, 103-7; Fukimoto, y otros, Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo, y otros, Gene, 1985, 40, 1-8; Martell, y otros, J. Virol. 1992, 66, 3225-9).

En la actualidad, principalmente existen dos compuestos antivirales, la ribavirina, un análogo nucleósido, y el interferón (α) (IFN) alfa, que se utilizan en el tratamiento para las infecciones crónicas por VHC en los seres humanos. La ribavirina únicamente no es eficaz para reducir los niveles de ARN viral; tiene una toxicidad significativa y se conoce que induce anemia. Se ha informado que la combinación de IFN y ribavirina es eficaz para manejar la hepatitis C crónica (Scott, L. J., y otros, Drugs 2002, 62, 507-556) pero menos de la mitad de los pacientes que reciben este tratamiento muestran un beneficio persistente.

Combinadas, las infecciones de la familia de virus *Flaviviridae* provocan mortalidad, morbilidad y pérdidas económicas significativas en todo el mundo. Los tiofenos sustituidos con alquinilo con actividad contra los virus *Flaviviridae* han sido desvelados por Chan, y otros, WO 2008058393; Wunberg, y otros, WO 2006072347 y Chan, y otros, WO 2002100851; pero, en la actualidad, ninguno de estos es un agente terapéutico antiviral aprobado clínicamente. Por lo tanto, continúa habiendo una necesidad de desarrollar tratamientos eficaces para las infecciones por los virus *Flaviviridae*.

Sumario de la invención

Se proporcionan compuestos de Fórmula I:



Fórmula (I),

45 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos, en la que:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, en los que, cada R¹ sustituido, está sustituido con uno o más Q¹;

cada Q¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -S(O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰C(O)R¹¹, -NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹², -NR¹⁰S(O)R¹¹, -NR¹⁰S(O)₂R¹¹, -OP(O)R¹¹R¹², -P(O)R¹¹R¹², -P(O)OR¹¹R¹², -P(O)(OR¹¹)OR¹², -C(O)NR¹¹R¹², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR¹¹R¹², -C(O)OR¹⁰, -CN, -N₃, -C(=NR¹³)NR¹¹R¹², -C(=NR¹³)OR¹⁰, -NR¹⁰C(=NR¹³)NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)OR¹⁰ y -OC(O)NR¹¹R¹²;

cada R¹⁰, R¹¹ y R¹², se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido;

o R¹¹ y R¹² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclico de 3 a 10 miembros; cada R¹³, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R¹⁴, -CHO y -S(O)₂R¹⁴;

cada R¹⁴, independientemente, es alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido;

en los que, cada Q¹ sustituido, R¹⁰ sustituido, R¹¹ sustituido, R¹² sustituido, R¹³ sustituido o R¹⁴ sustituido está independientemente sustituido con uno o más Q⁶;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en opcionalmente sustituido alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido;

en el que, cada R² sustituido está sustituido con uno o más Q²;

cada Q², se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -S(O)NR²⁰R²¹, -NR²⁰C(O)R²¹, -NR²⁰C(O)NR²¹R²², -NR²⁰S(Q)R²¹, -NR²⁰S(O)₂R²¹, -OP(O)R²¹R²², -P(O)R²¹R²², -P(O)OR²¹R²², -P(O)(OR²¹)OR²², -C(O)NR²¹R²², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros, -C(O)arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR²¹R²², -C(O)OR²⁰, -CN, -N₃, -C(=NR²³)NR²¹R²², -C(=NR²³)OR²⁰, -NR²⁰C(=NR²³)NR²¹R²², -NR²¹C(O)OR²⁰ y -OC(O)NR²¹R²²;

cada R²⁰, R²¹ y R²², se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido;

o R²¹ y R²² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclico de 3 a 10 miembros; cada R²³, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R²⁴, -CHO y -S(O)₂R²⁴;

cada R²⁴ es individualmente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido;

en el que, cada Q² sustituido, R²⁰ sustituido, R²¹ sustituido, R²² sustituido, R²³ sustituido o R²⁴ sustituido está independientemente sustituido con uno o más Q⁶;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en opcionalmente sustituido alquíleno C₁₋₁₂, alquenileno C₂₋₁₂, alquenileno C₂₋₁₂ sustituido, alquinileno C₂₋₁₂, alquinileno C₂₋₁₂ sustituido, cicloalquíleno C₃₋₁₂, cicloalquíleno C₃₋₁₂ sustituido, aríleno C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroaríleno de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterocicilíleno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquíleno de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquíleno C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; en el que cada R³ sustituido está sustituido con uno o más Q³; cada Q³, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR³⁰, -S(O)R³⁰, -S(O)₂R³⁰, -S(O)₂NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, -NR³⁰C(O)NR³¹R³², -NR³⁰S(O)R³¹, -NR³⁰S(O)₂R³¹, -OP(O)R³¹R³², -P(O)R³¹R³², -P(O)OR³¹R³², -P(O)(OR³¹)OR³², -C(O)NR³¹R³², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarílo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquiloxy C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueniloxy C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquiniloxy C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxy C₃₋₆ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroaríloxi de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloxi de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarílo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR³¹R³², -C(O)OR³⁰, -CN, -N₃, -C(=NR³³)NR³¹R³², -C(=NR³³)OR³⁰, -NR³¹C(=NR³³)NR³¹R³², -NR³¹C(O)OR³⁰ y -OC(O)NR³¹R³²; cada R³⁰, R³¹ y R³², se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarílo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; o R³¹ y R³², tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclico de 3 a 10 miembros; cada R³³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarílo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R³⁴, -CHO y -S(O)R³⁴; cada R³⁴ es individualmente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido; en el que, cada Q³ sustituido, R³⁰ sustituido, R³¹ sustituido, R³² sustituido, R³³ sustituido o R³⁴ sustituido está independientemente sustituido con uno o más Q⁶; L se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)- y -S(O)₂-; **Het** es un heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarílo 3-14 miembros opcionalmente sustituido; en el que, cada Het sustituido está sustituido con uno o más Q⁴; cada Q⁴, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR⁴⁰, -S(O)R⁴⁰, -S(O)₂R⁴⁰, -S(O)₂NR⁴⁰R⁴¹, -NR⁴⁰C(O)R⁴¹, -NR⁴⁰C(O)NR⁴¹R⁴², -NR⁴⁰S(O)R⁴¹, -NR⁴⁰S(O)₂R⁴¹, -OP(O)R⁴¹R⁴², -P(O)R⁴¹R⁴², -P(O)OR⁴¹R⁴², -P(O)(OR⁴¹)OR⁴², -C(O)NR⁴¹R⁴², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarílo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquiloxy C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueniloxy C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquiniloxy C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxy C₃₋₆ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroaríloxi de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloxi de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarílo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR⁴¹R⁴², -C(O)OR⁴⁰, -CN, -N₃, -C(=NR⁴³)NR⁴¹R⁴², -C(=NR⁴³)OR⁴⁰, -NR⁴⁰C(=NR⁴³)NR⁴¹R⁴², -NR⁴¹C(O)OR⁴⁰ y -OC(O)NR⁴¹R⁴²; cada R⁴⁰, R⁴¹ y R⁴², se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarílo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; o R⁴¹ y R⁴², tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclico de 3 a 10 miembros; cada R⁴³, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarílo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R⁴⁴, -CHO y -S(O)R⁴⁴; cada R⁴⁴ es individualmente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido; en el que, cada Q⁴ sustituido, R⁴⁰ sustituido, R⁴¹ sustituido, R⁴² sustituido, R⁴³ sustituido o R⁴⁴ sustituido está independientemente sustituido con uno o más Q⁵; cada Q⁵ se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR⁵⁰, -S(O)R⁵⁰, -S(O)₂R⁵⁰, -S(O)₂NR⁵⁰R⁵¹, -NR⁵⁰C(O)R⁵¹, -NR⁵⁰C(O)NR⁵¹R⁵², -NR⁵⁰S(O)R⁵¹, -NR⁵⁰S(O)₂R⁵¹, -OP(O)R⁵¹R⁵², -P(O)R⁵¹R⁵², -P(O)OR⁵¹R⁵², -P(O)(OR⁵¹)OR⁵², -C(O)NR⁵¹R⁵², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros, -C(O)arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR⁵¹R⁵², -C(O)OR⁵⁰, -CN, -N₃, -C(=NR⁵³)NR⁵¹R⁵², -C(=NR⁵³)OR⁵⁰, -NR⁵⁰C(=NR⁵³)NR⁵¹R⁵², -NR⁵¹C(O)OR⁵⁰ y -OC(O)NR⁵¹R⁵²; cada R⁵⁰, R⁵¹ y R⁵² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; o R⁵¹ y R⁵² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclico de 3 a 10 miembros; cada R⁵³, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R⁵⁴, -CHO y -S(O)₂R⁵⁴; cada R⁵⁴, es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido; en el que, cada Q⁵ sustituido, R⁵⁰ sustituido, R⁵¹ sustituido, R⁵² sustituido, R⁵³ sustituido o R⁵⁴ sustituido está independientemente sustituido con uno o más Q⁶; cada Q⁶, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR⁶⁰, -S(O)R⁶⁰, -S(O)₂R⁶⁰, -S(O)NR⁶⁰R⁶¹, -NR⁶⁰C(O)R⁶¹, -NR⁶⁰C(O)NR⁶¹R⁶², -NR⁶⁰S(O)R⁶¹, -NR⁶⁰S(O)₂R⁶¹, -OP(O)R⁶¹R⁶², -P(O)R⁶¹R⁶², -P(O)OR⁶¹R⁶², -P(O)(OR⁶¹)OR⁶², -C(O)NR⁶¹R⁶², alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilalquilo C₆₋₁₂, arilo C₆₋₁₂, heteroarilo de 3-14 miembros, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, ariloxi C₆₋₁₂, heteroariloxi de 3-14 miembros, heterociclico de 4-12 miembros, -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)alquenilo C₂₋₆, -C(O)alquinilo C₂₋₆, -C(O)cicloalquilo C₃₋₁, -C(O)haloalquilo C₁₋₆, -C(O)arilo C₆₋₁₂, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros, -C(O)arilalquilo C₆₋₁₂, heterociclico de 3-10 miembros, -OH, -NR⁶¹R⁶², -C(O)OR⁶⁰, -CN, -N₃, -C(=NR⁶³)NR⁶¹R⁶², -C(=NR⁶³)OR⁶⁰, -NR⁶⁰C(=NR⁶³)NR⁶¹R⁶², -NR⁶¹C(O)OR⁶⁰ y -OC(O)NR⁶¹R⁶²; cada R⁶⁰, R⁶¹ y R⁶², se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo de 3-14 miembros, heterociclico de 3-12 miembros, heteroarilalquilo de 3-18 miembros, arilalquilo C₆₋₁₈, -CN, -C(O)R⁶⁴, -CHO y -S(O)₂R⁶⁴; y cada R⁶⁴ es individualmente alquilo C₁₋₁₂.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar las infecciones virales por *Flaviviridae*, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I para un mamífero que la necesite. El compuesto de la Fórmula I se administra a un sujeto humano que la necesite, como un ser humano que esté infectado con virus de la familia *Flaviviridae*. En otra realización, el compuesto de la Fórmula I se administra a un sujeto humano que la necesite, como un ser humano que esté infectado con VHC. En una realización, el tratamiento provoca la reducción de una o más de las cargas virales o la depuración de ARN viral en un paciente.

En otra realización, se proporciona un método para tratar y/o prevenir una enfermedad provocada por una infección viral, donde la infección viral es provocada por un virus seleccionado del grupo que consiste en el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, el virus Junjin, el virus de la encefalitis del Valle de Murray, el virus de la encefalitis de St. Louis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea viral bovina, el virus Zika y el virus de la hepatitis C; por medio de la administración, a un sujeto que la necesite, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I, o una sal o un éster aceptables desde el punto de vista farmacéutico de dicha fórmula.

En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las infecciones virales por *Flaviviridae*. En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula I para el uso en el tratamiento de una infección viral por *Flaviviridae*. En una realización, la infección viral por *Flaviviridae* es una infección aguda o crónica por VHC. En una realización de cada aspecto del uso y el compuesto, el tratamiento provoca la reducción de uno o más de las cargas virales o la depuración del ARN en el paciente.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar o prevenir el VHC, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I a un paciente que la necesite. En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del

VHC.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal o un éster aceptables desde el punto de vista farmacéutico de dicha fórmula y uno o más portadores o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Además, la composición farmacéutica de la Fórmula I

- 5 puede comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales. El (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) se puede(n) seleccionar, a modo de ejemplo, de: interferón, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la NS5a, inhibidores de la alfa glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de descarboxilasa de mevalonato, antagonistas del sistema renin-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonistas de la endotelina, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del sitio interno de entrada al ribosoma (IRES, por sus siglas en inglés) del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de dicho(s) agente(s).
- 10

En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento o la prevención de los síntomas o los efectos de una infección por VHC en un animal infectado que comprende administrar, es decir, tratar, a dicho animal con una composición o formulación de combinación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I y un segundo compuesto que tiene propiedades contra el VHC.

15 En otra realización, se proporcionan los compuestos de la Fórmula I y las sales y los ésteres aceptables desde el punto de vista farmacéutico de dicha fórmula y todos los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros, los tautómeros, los polimorfos, los seudopolimorfos y las formas amorphas de dicha fórmula.

- 20 20 En otro aspecto, se proporcionan los procesos y los medios novedosos desvelados en el presente documento, que son útiles para preparar las compuestos de la Fórmula I.

En otros aspectos, se proporcionan los métodos novedosos para la síntesis, el análisis, la separación, el aislamiento, la purificación, la caracterización y las pruebas de los compuestos de la Fórmula I.

- 25 25 La presente invención incluye combinaciones de aspectos y aplicaciones, así como preferencias, según se describen en el presente documento en toda la presente descripción.

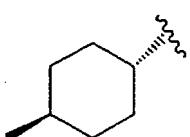
Descripción detallada

A continuación se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y las fórmulas que se adjuntan. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entiende que la intención no es restringir la invención a dichas realizaciones. Por el contrario, la intención de la invención es cubrir todas las alternativas, las modificaciones y los equivalentes, que pueden estar incluidos dentro del alcance de la presente invención, según se define en el presente documento.

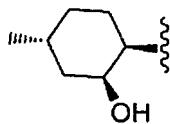
30 Cada documento al que se hace referencia en el presente documento se incorpora, como referencia, en su totalidad para todos los fines.

- 35 En una realización de Fórmula I, R¹ es alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹ es alquilo C_{1-C₁₂} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹ es alquilo C_{3-C₇} secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹ es cicloalquilo C_{3-C₅} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹ es prop-2-ilo (isopropilo) o 2-metilprop-2-ilo (t-butilo).

- 40 40 En otra realización de Fórmula I, R² es alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido o arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es metilciclohexilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² está metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es 4-metilciclohexilo opcionalmente sustituido. En un aspecto preferido de esta realización, R² es
- 45



En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



5

En otra realización de Fórmula I, R³ es alquíleno C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquíleno C₃₋₁₂, cicloalquíleno C₃₋₁₂ sustituido, aríleno C₆₋₄ opcionalmente sustituido o heterocicileno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido.

10 En otro aspecto de esta realización, R³ está opcionalmente sustituido alquíleno C_{2-C₆}. En otro aspecto de esta realización, R³ está opcionalmente sustituido cicloalquíleno C_{3-C₆}. En otro aspecto de esta realización, R³ es heterocicileno 4-6 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es un heterocicileno que contiene nitrógeno de 4-6 miembros opcionalmente sustituido.

En una realización de Fórmula I, L es -O-. En otra realización de Fórmula I, L es -S-. En otra realización de Fórmula I, L es -S(O)-. En otra realización de Fórmula I, L es -S(O)₂-.

15 En otra realización de Fórmula I, Het es un heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido en el que dicho heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es piridazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahidro-2H-piranilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es piperidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahidrotiofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es pirazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1H-tetrazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es azetidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahidro-2H-furo[2,3-b]furanilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1H-imidazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 4H-1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1H-pirazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,3,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es quinolinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tiofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,2,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es pirimidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1H-1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es imidazo[1,2-b]piridazinilo opcionalmente sustituido.

35 40 En otra realización de Fórmula I, R¹ es alquilo C_{1-C₁₂} opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es alquíleno opcionalmente sustituido C₁₋₁₂, cicloalquíleno C₃₋₁₂, cicloalquíleno C₃₋₁₂ sustituido, aríleno C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido o heterocicileno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3-

14 miembros opcionalmente sustituido, comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es piridinilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, tetrahidro-2H-piranilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, tetrahidrotiofenilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, 1H-tetrazolilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, tetrahidrofuranoílo opcionalmente sustituido, tetrahidro-2H-furo[2,3-b]furanilo opcionalmente sustituido, tiazoílo opcionalmente sustituido, 1H-imidazolilo opcionalmente sustituido, 4H-1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido, 1H-pirazolilo opcionalmente sustituido, 1,3,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, 1,2,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, 1H-1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido, 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido o imidazo[1,2-b]piridazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L es -O-. En otro aspecto de esta realización, L es -S-. En otro aspecto de esta realización, L es -S (O)-. En otro aspecto de esta realización, L es -S(O)₂-.

En otra realización de Fórmula I, R¹ es cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es alquíleno C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquileno C₃₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₁₂ sustituido, aríleno C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido o heterociclíleno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es piridinilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, tetrahidro-2H-piranilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, tetrahidrotiofenilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, 1H-tetrazolilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, tetrahidrofuranoílo opcionalmente sustituido, tetrahidro-2H-furo[2,3-b]furanilo opcionalmente sustituido, tiazoílo opcionalmente sustituido, 1H-imidazolilo opcionalmente sustituido, 4H-1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido, 1H-pirazolilo opcionalmente sustituido, 1,3,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, 1,2,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, 1H-1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido, 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido o imidazo[1,2-b]piridazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L es -O-. En otro aspecto de esta realización, L es -S-. En otro aspecto de esta realización, L es -S (O)-. En otro aspecto de esta realización, L es -S(O)₂-.

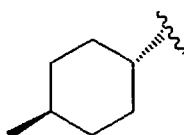
En otra realización de Fórmula I, R¹ es alquilo C_{1-C12} opcionalmente sustituido y R² es cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es alquíleno C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenileno C₂₋₁₂, alquenileno C₂₋₁₂ sustituido, alquinileno C₂₋₁₂, alquinileno C₂₋₁₂ sustituido, cicloalquileno C₃₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₁₂ sustituido, aríleno C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heterocílico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroaríleno de 3-18 miembros opcionalmente sustituido o arílalquileno C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es alquíleno C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquileno C₃₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₁₂ sustituido, aríleno C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido o heterocílico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L es -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂- . En otro aspecto de esta realización, L es -O-. En otro aspecto de esta realización, L es -S-. En otro aspecto de esta realización, L es -S(O)-. En otro aspecto de esta realización, L es -S(O)₂-.

En otra realización de Fórmula I, R¹ es cicloalquilo C_{3-C12} opcionalmente sustituido y R² es cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es alquíleno C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenileno C₂₋₁₂, alquenileno C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinileno C₂₋₁₂, alquinileno C₂₋₁₂ sustituido, cicloalquileno C₃₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₁₂ sustituido, aríleno C₆₋₄ opcionalmente sustituido, heteroaríleno de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterocílico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarílalquileno de 3-18 miembros opcionalmente sustituido o arílalquileno C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es alquíleno C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquileno C₃₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₁₂ sustituido, aríleno C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido o heterocílico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L es -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂- . En otro aspecto de esta realización, L es -O-. En otro aspecto de esta realización, L es -S-. En otro aspecto de esta realización, L es -S(O)-. En otro aspecto de esta realización, L es -S(O)₂-.

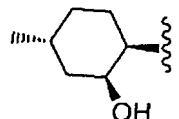
En otra realización de Fórmula I, R¹ es alquilo C_{1-C12} opcionalmente sustituido, R² es cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido y R³ es alquíleno C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquileno C₃₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₁₂ sustituido, opcionalmente sustituido C₆₋₁₄ aríleno o heterocílico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es alquíleno C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es cicloalquileno C₄₋₆ o cicloalquileno C₄₋₆ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es un heterocílico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L es -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂- . En otro aspecto de esta realización, L es -O-. En otro aspecto de esta realización, L es -S-. En otro aspecto de esta realización

de esta realización, L es $-S(O)-$. En otro aspecto de esta realización, L es $-S(O)_2-$. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclo 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho heterociclo 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N.

En otra realización de Fórmula I, R¹ es alquilo C₃-C₇ secundario o terciario opcionalmente sustituido y R² es metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹ es prop-2-ilo (isopropilo) o 2-metilprop-2-ilo (1-butilo). En otro aspecto de esta realización, R² es 4-metilciclohexilo opcionalmente sustituido. En un aspecto preferido de esta realización, R² es



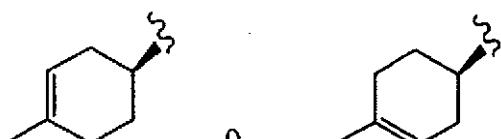
En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



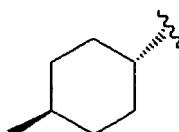
15 En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



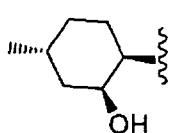
En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



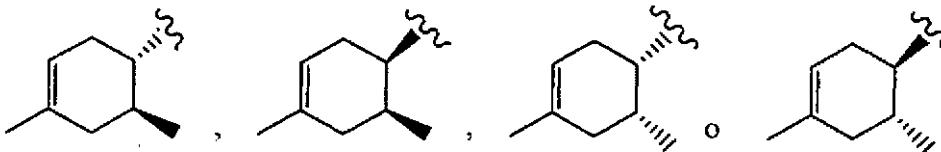
20 En otra realización de Fórmula I, R¹ es cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido y R² está opcionalmente sustituido metilciclohexilo o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹ es prop-2-ilo (isopropilo) o 2-metilprop-2-ilo (t-butilo). En otro aspecto de esta realización, R² está opcionalmente sustituido 4-metilciclohexilo. En un aspecto preferido de esta realización, R² es



En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



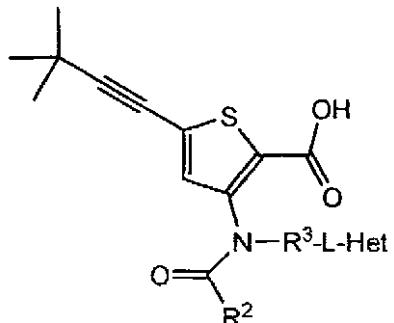
En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



- 5 En otra realización de Fórmula I, R¹ está alquilo C₃-C₇ secundario o terciario opcionalmente sustituido y R² es metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es alquíleno C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es cicloalquileno C₄₋₆ o cicloalquíleno C₄₋₆ sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es un heterociclideno que contiene nitrógeno de 4-6 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L es -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂. En otro aspecto de esta realización, L es -O-. En otro aspecto de esta realización, L es -S-. En otro aspecto de esta realización, L es -S(O)-. En otro aspecto de esta realización, L es -S(O)₂. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En un aspecto de esta realización, Het es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N.

- 20 En otra realización de Fórmula I, L es -O-, R¹ es alquilo C₃-C₇ secundario o terciario opcionalmente sustituido y R² es metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es alquíleno C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es cicloalquileno C₄₋₆ o cicloalquíleno C₄₋₆ sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es un heterociclideno de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En un aspecto de esta realización, Het es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N.

En otra realización, se representan compuestos de Fórmula I mediante compuestos de Fórmula II:



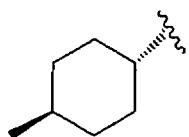
Fórmula II

30

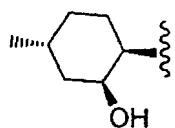
o sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos, en la que:

R² es 4-metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido y las variables restantes son como se han definido para la Fórmula I.

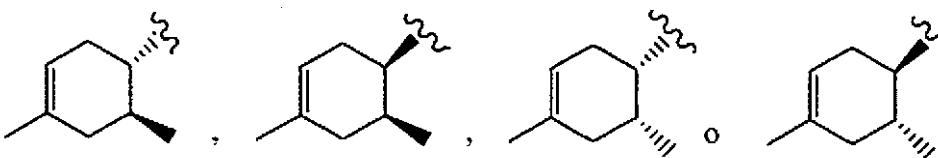
En una realización de Fórmula II, R^2 es:



En una realización de Fórmula II, R^2 es:



- 5 En otra realización de Fórmula II, R^2 es



En otra realización de Fórmula II, R^2 es



- 10 En una realización de Fórmula II, R³ es alquíleno C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En otra realización de Fórmula II, R³ es cicloalquíleno C₄₋₆ o cicloalquíleno C₄₋₆ sustituido. En una realización de Fórmula II, R³ es un heterociclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. En otra realización de Fórmula II, L es -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂- . En otra realización de Fórmula II, L es -O-. En otra realización de Fórmula II, L es -S-. En otra realización de Fórmula II, L es -S(O)-. En otra realización de Fórmula II, L es -S(O)₂- . En otra realización de Fórmula II, Het es un heterociclo 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho heterociclo 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otra realización de Fórmula II, Het es un heterociclo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otra realización de Fórmula II, Het es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N.

15

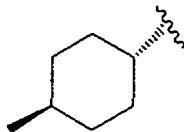
20 En otra realización de Fórmula II, Het es un heterociclo 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho heterociclo 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es piridazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahidro-2H-piranilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es piperidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahidrotiopenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1 H-tetrazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es azetidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahidrofuranoilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahidro-2H-furo[2,3-b]furanilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tiazoílo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1 H-imidazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 4H-1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1H-pirazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,3,4,5-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es quinolinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tiofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta

25

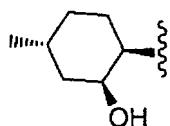
30

35

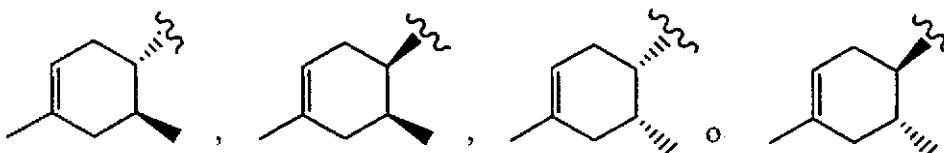
realización, Het es 1,2,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es opcionalmente sustituido pirimidinilo. En otro aspecto de esta realización, Het es 1 H-1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es imidazo[1,2-b]piridazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L es -O-. En otro aspecto de esta realización, L es -S-. En otro aspecto de esta realización, L es -S(O)-. En otro aspecto de esta realización, L es -S (O)₂. En otro aspecto de esta realización, R² es:



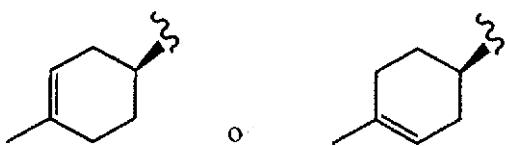
En otro aspecto de esta realización, R² es:



- 10 En otro aspecto preferido de esta realización, R² es

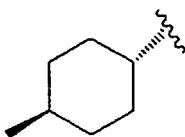


En otro aspecto preferido de esta realización, R² es

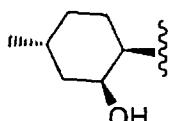


- 15 En una realización de Fórmula II, L es -O-. En otro aspecto de esta realización, R³ es alquíleno C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R³ es cicloalquileno C₄₋₆ o cicloalquileno C₄₋₆ sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es piridazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahidro-2H-piranilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het está opcionalmente sustituido piperidinilo. En otro aspecto de esta realización, Het es pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahidrotiofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es pirazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1H-tetrazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es azetidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahidro-2H-furo[2,3-b]furanilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tiazoilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1H-imidazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 4H-1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1H-pirazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es quinolinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tiofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es pirimidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,2,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1 H-1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,3,4-oxadiazolilo

opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es imidazo[1,2-b]piridazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es:

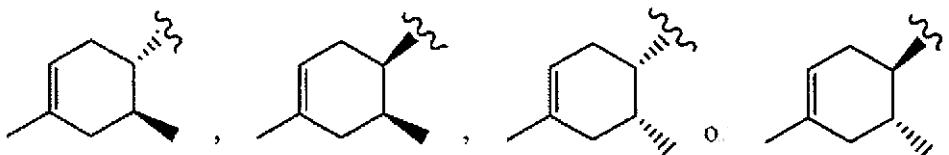


En otro aspecto de esta realización, R² es:



5

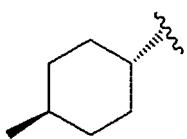
En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



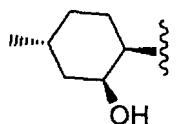
En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



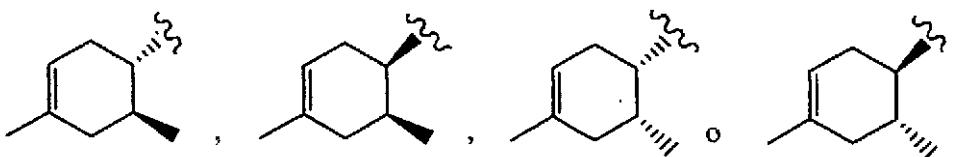
- 10 En una realización de Fórmula II, L es -O- y R³ es C₄₋₆ cicloalquileno o cicloalquileno C₄₋₆ sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es piridazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahdro-2H-piranilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es piperidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahdrofotienilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es pirazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het está opcionalmente sustituido 1H-tetrazolilo. En otro aspecto de esta realización, Het es azetidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahdrofuranoilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het está opcionalmente sustituido tetrahdro-2H-furo[2,3-b]furanilo. En otro aspecto de esta realización, Het es tiazoilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1H-imidazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 4H-1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het está 1H-pirazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,3,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es quinolinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tiofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,2,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es opcionalmente sustituido pirimidinilo. En otro aspecto de esta realización, Het es 1 H-1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es imidazo[1,2-b]piridazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es:



En otro aspecto de esta realización, R² es:



En otro aspecto preferido de esta realización, R² es

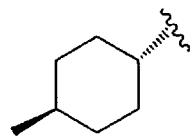


5

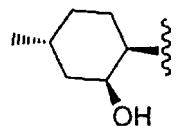
En otro aspecto preferido de esta realización, R² es



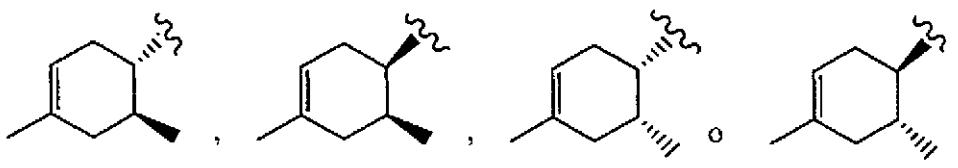
- En una realización de Fórmula II, L es -O-, R³ es cicloalquíleno C₄₋₆ o cicloalquíleno C₄₋₆ sustituido y R² es metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho heterociclico 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo 3-14 miembros opcionalmente sustituido comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N. En otro aspecto de esta realización, Het es piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahidro-2H-piranilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es piperidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es pirrolidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahidrotiofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1H-tetrazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es azetidinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahidrofuranoilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tetrahidro-2H-furo[2,3-b]furanilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tiazoilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1H-imidazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 4H-1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1H-pirazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,3,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es quinolinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es tiofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es opcionalmente sustituido pirimidinilo. En otro aspecto de esta realización, Het es 1 H-1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, Het es imidazo[1,2- b]piridazinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es:



En otro aspecto de esta realización, R² es:

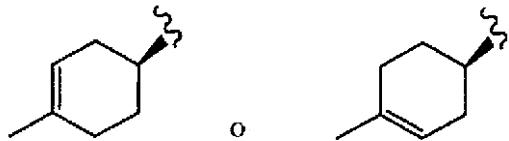


En otro aspecto preferido de esta realización, R² es

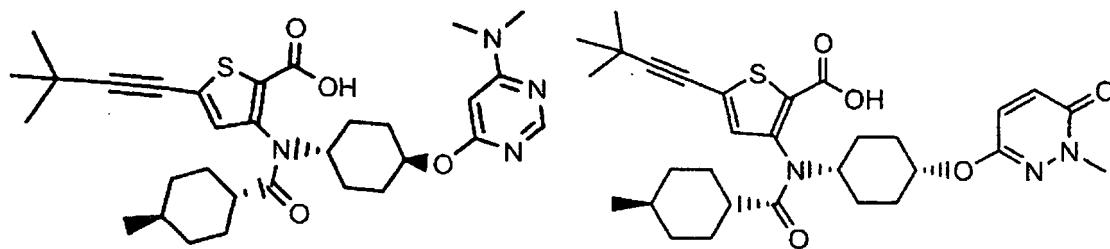


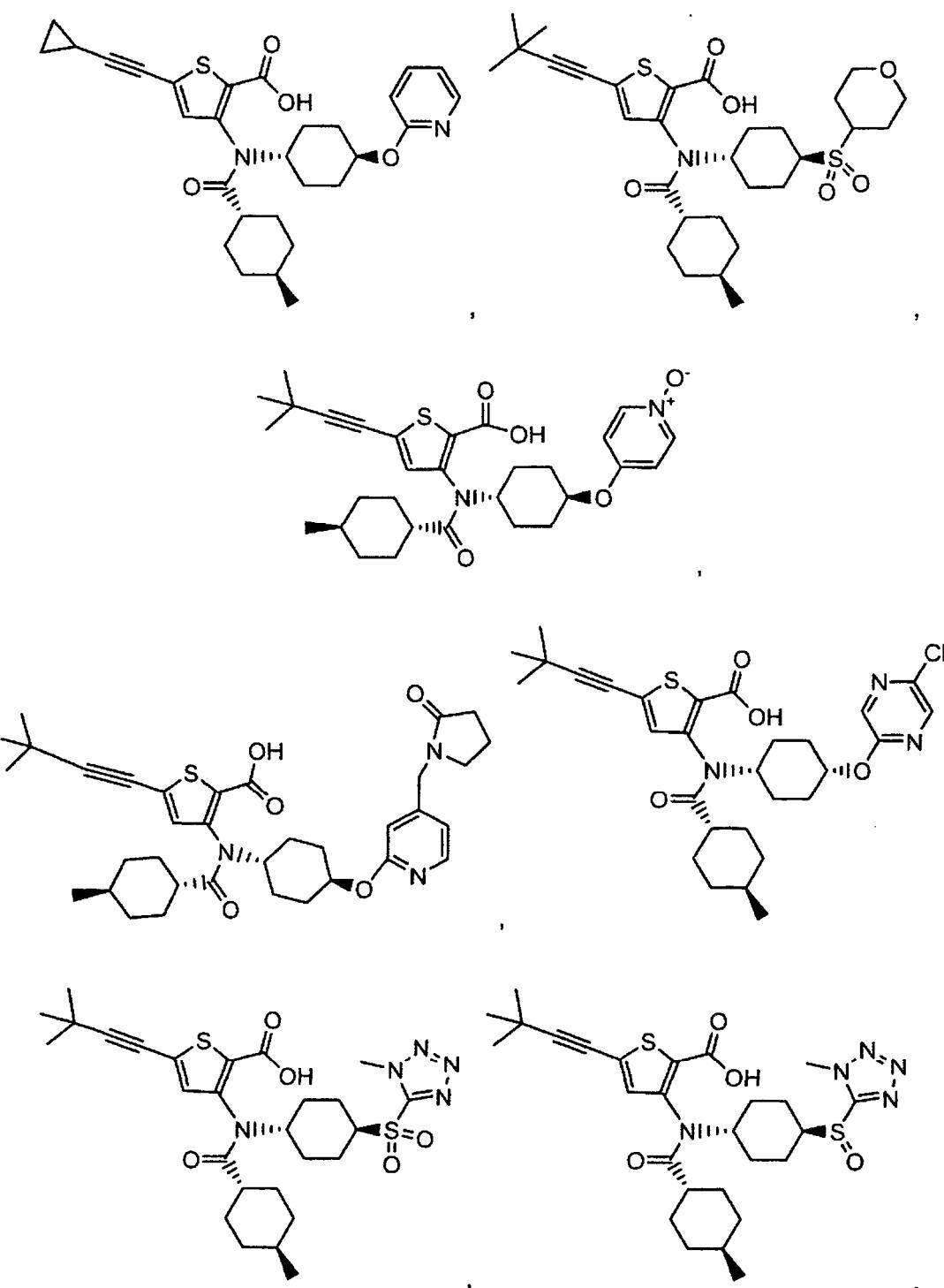
5

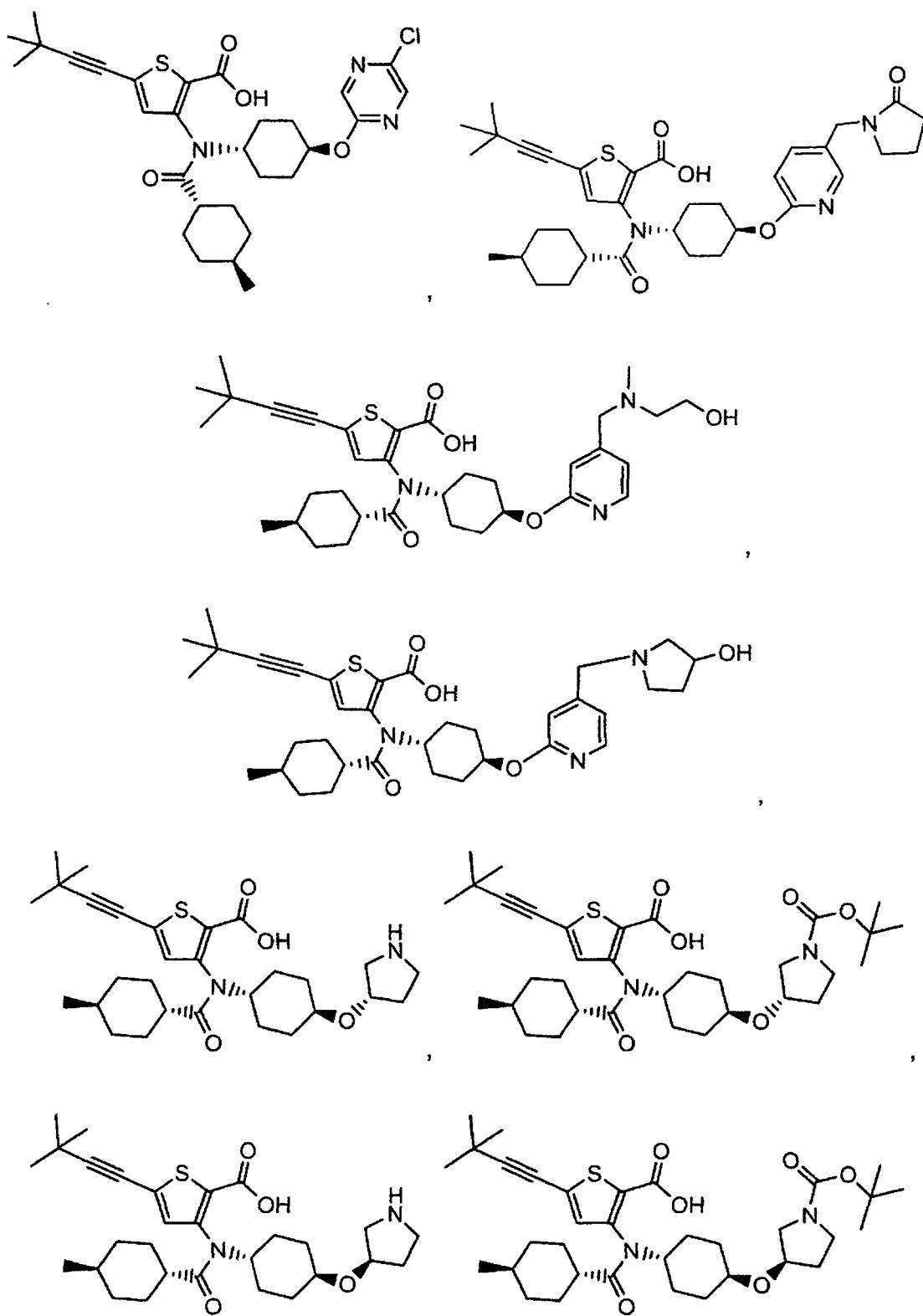
En otro aspecto preferido de esta realización, R² es

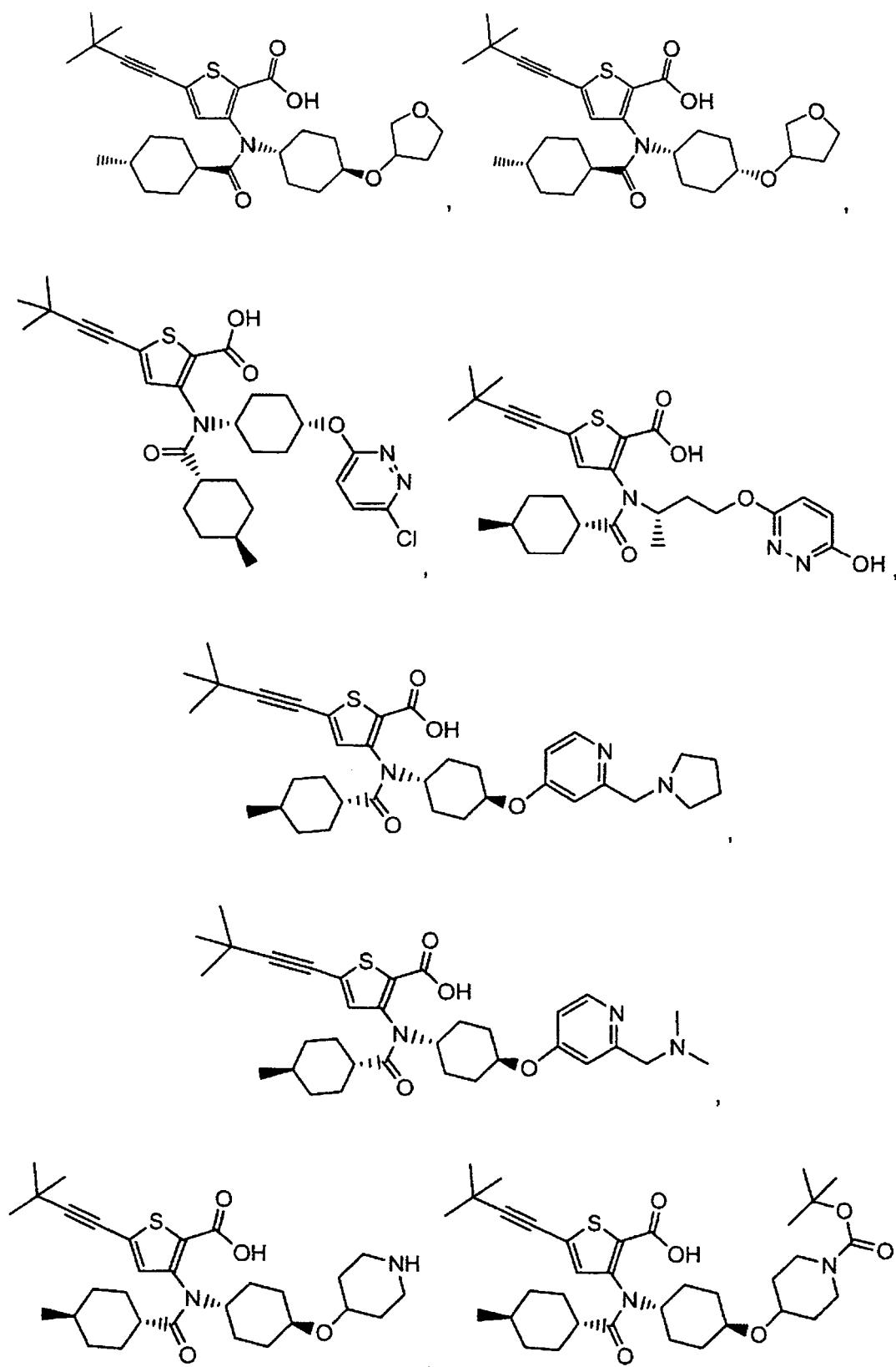


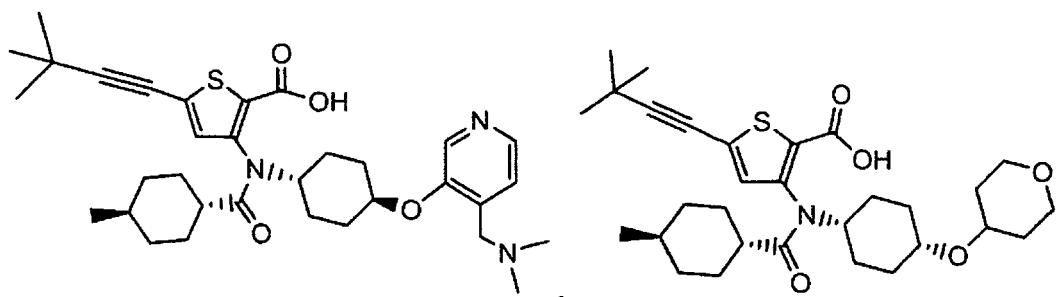
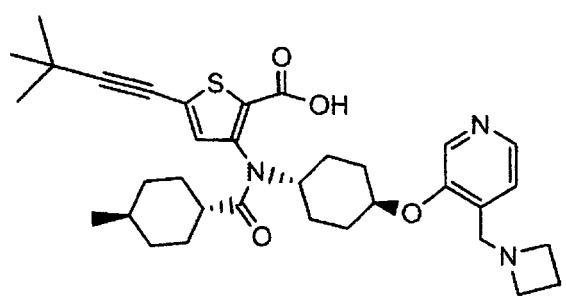
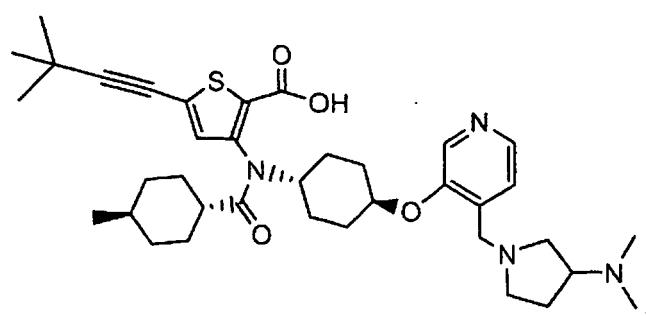
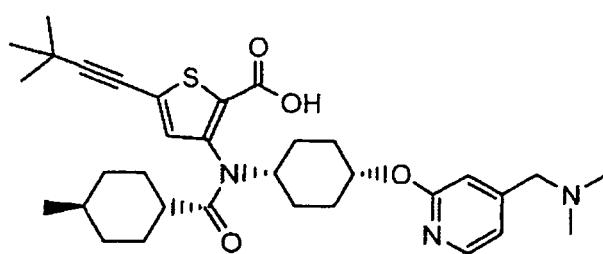
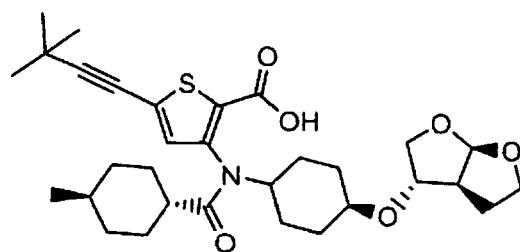
En otra realización, el compuesto de Fórmula I o Fórmula II es

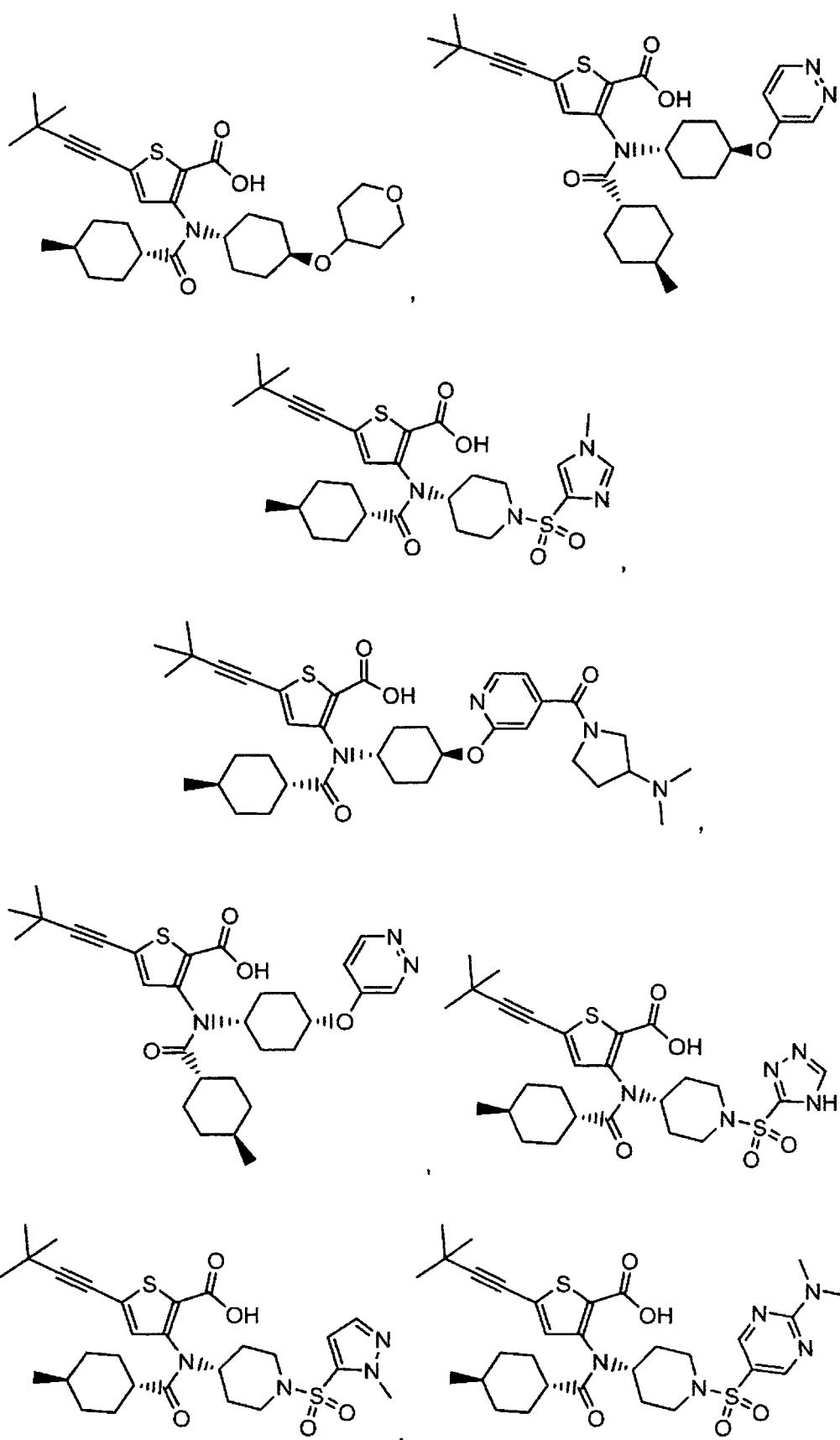


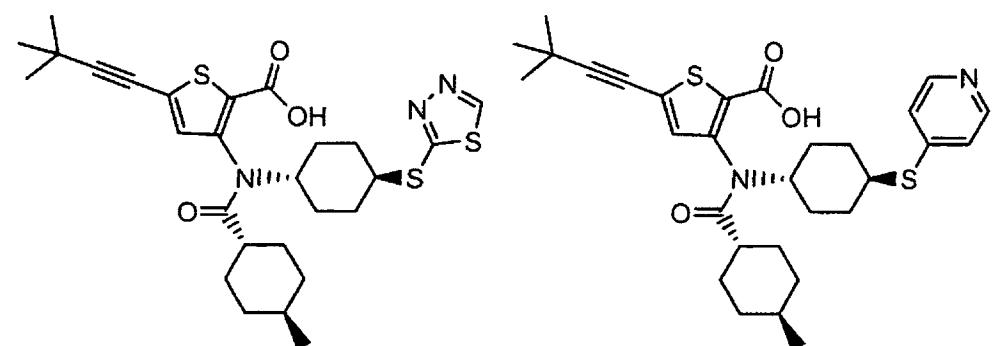
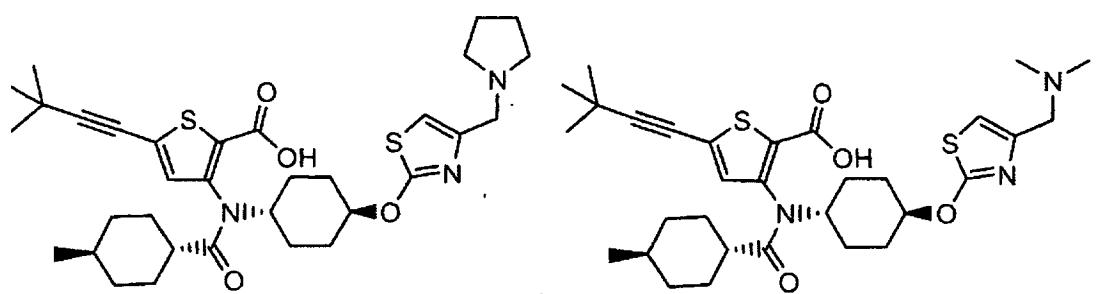
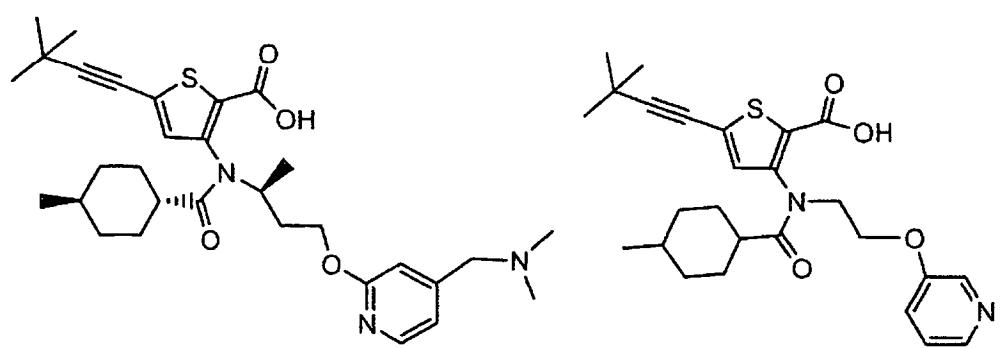
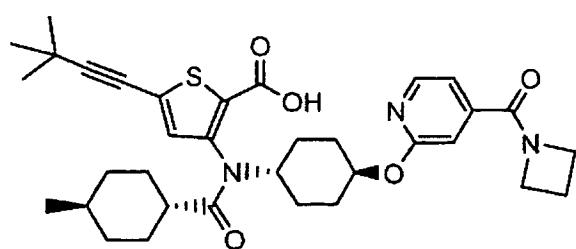
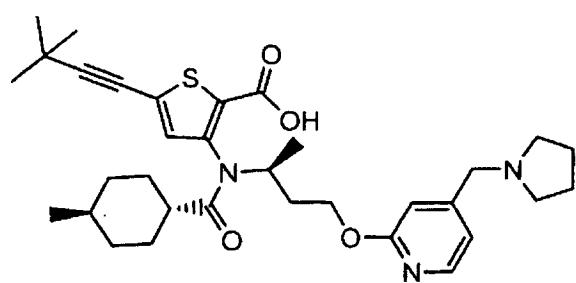


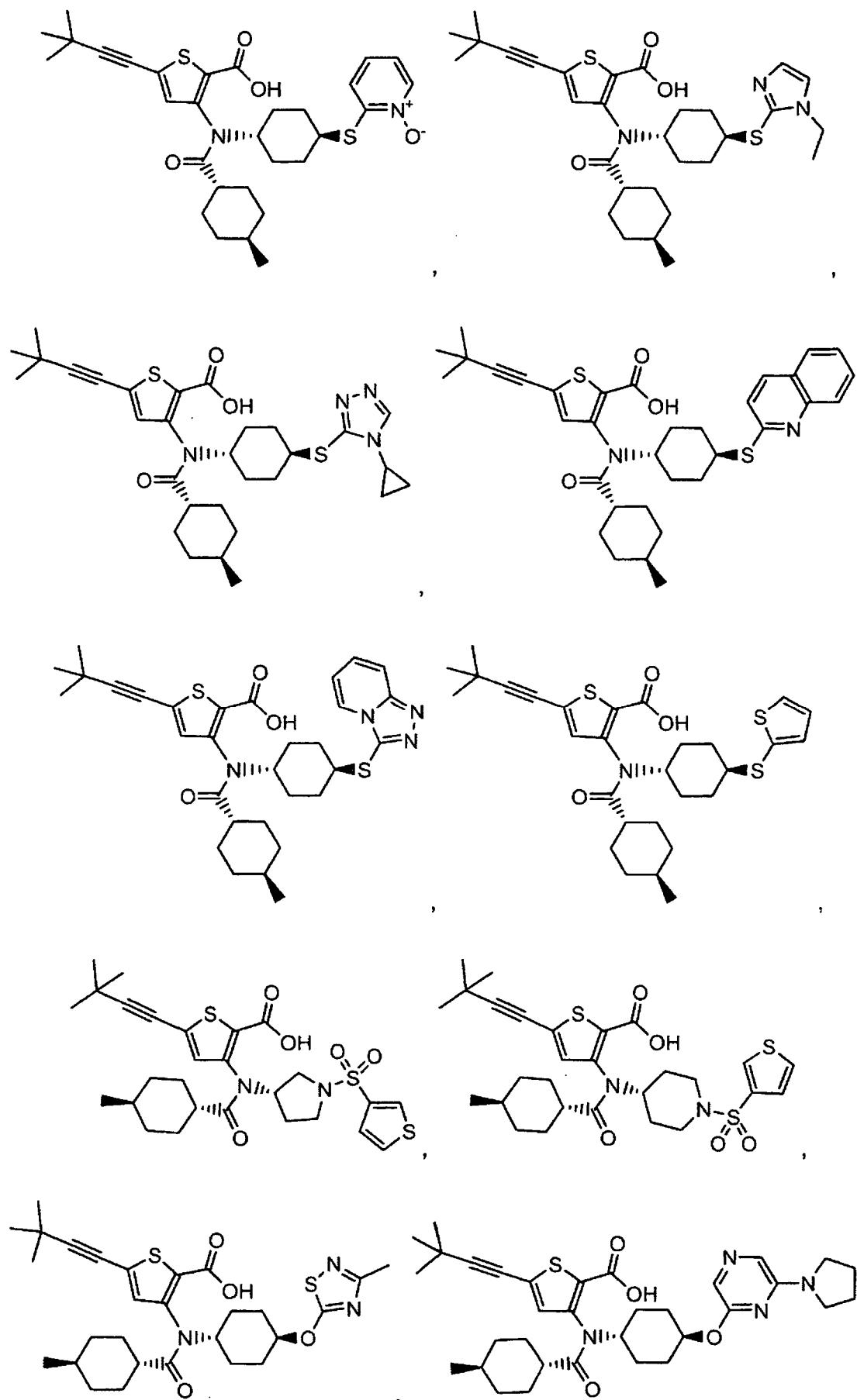


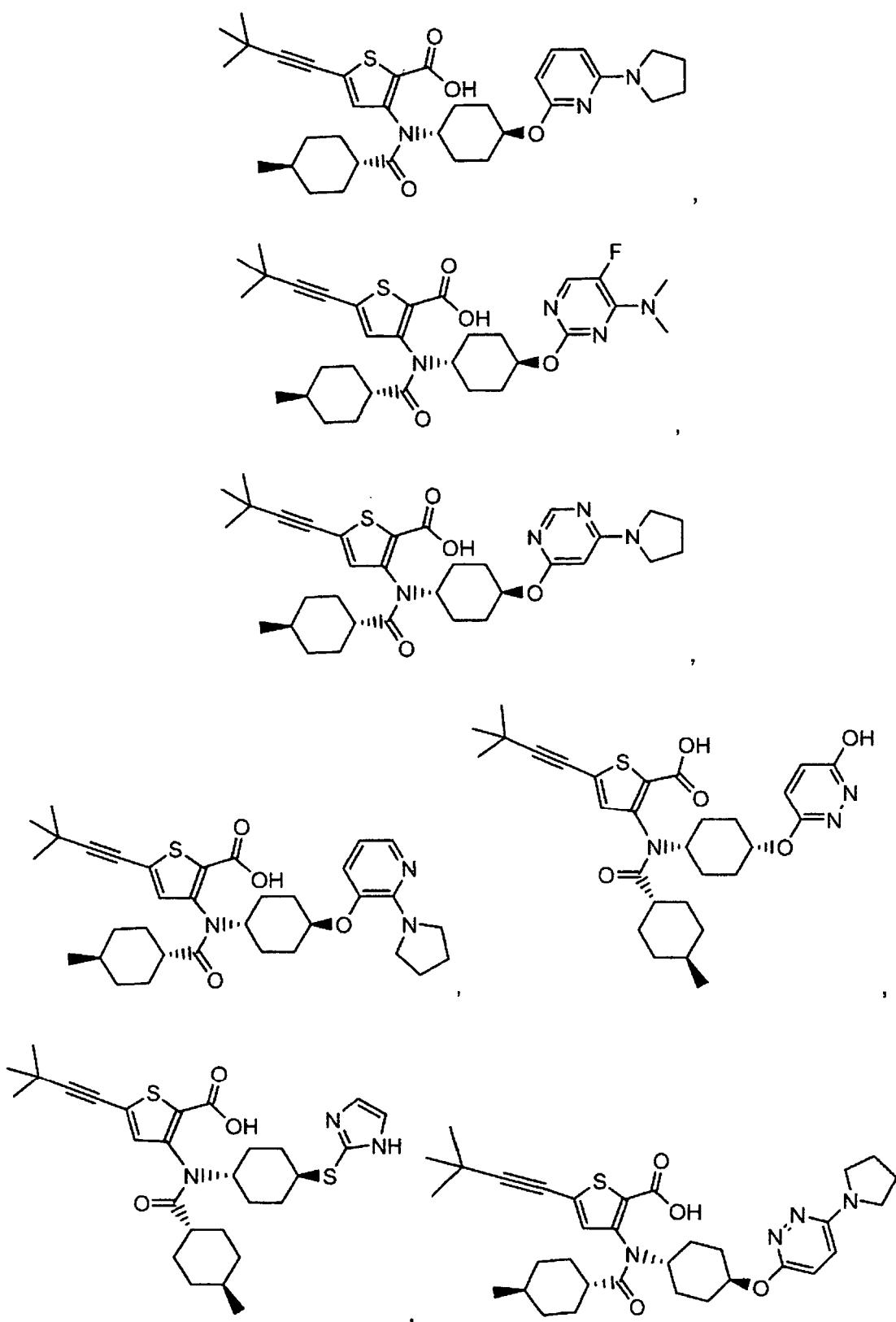


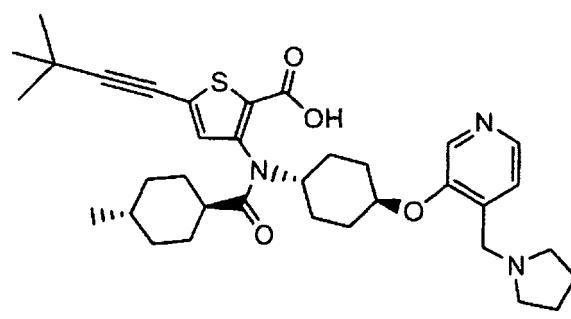
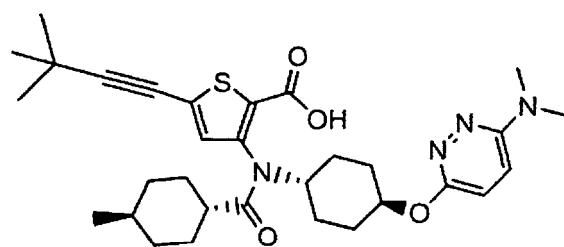
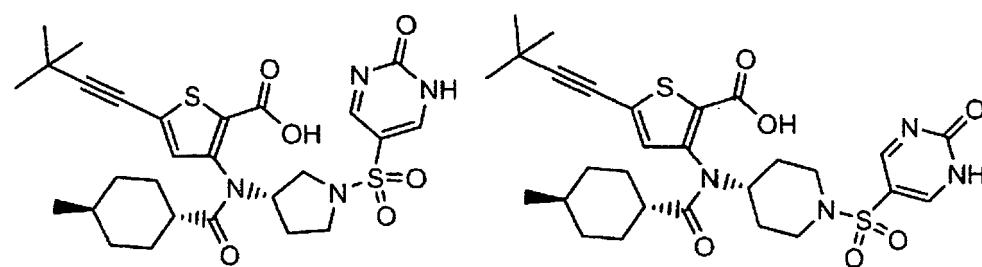
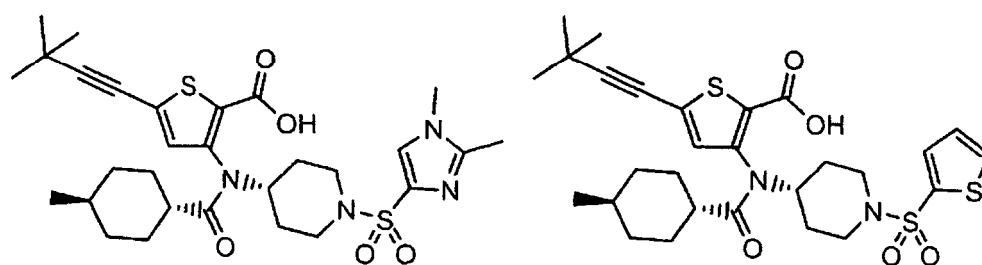
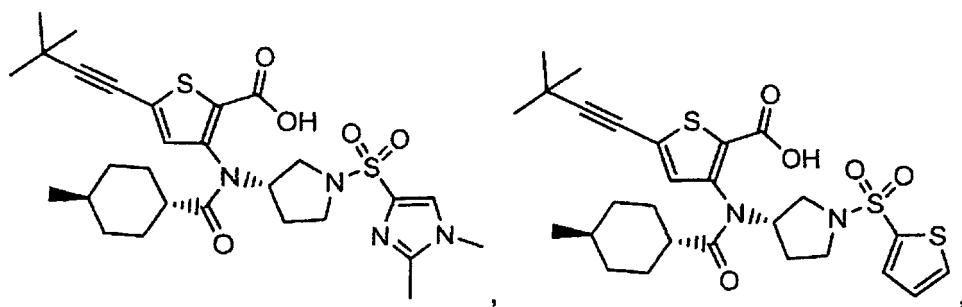


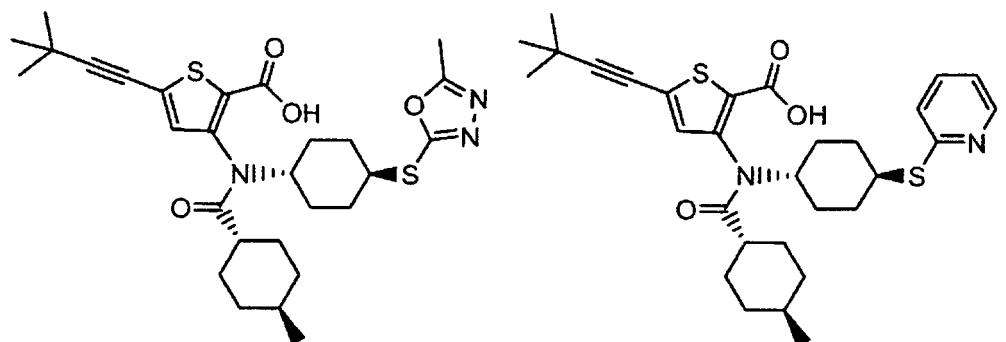
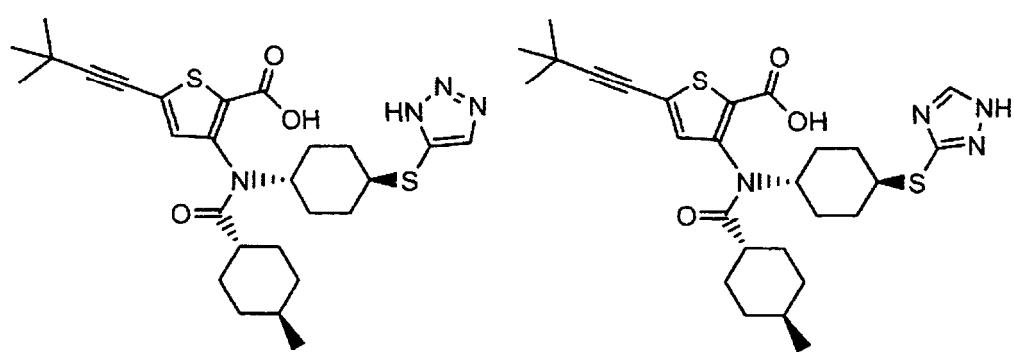
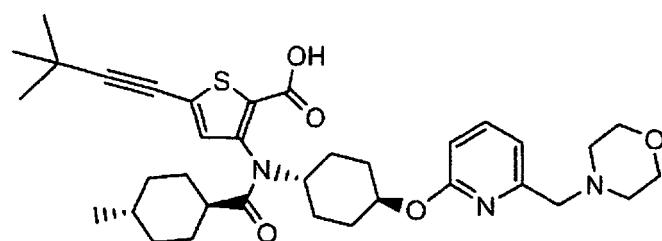
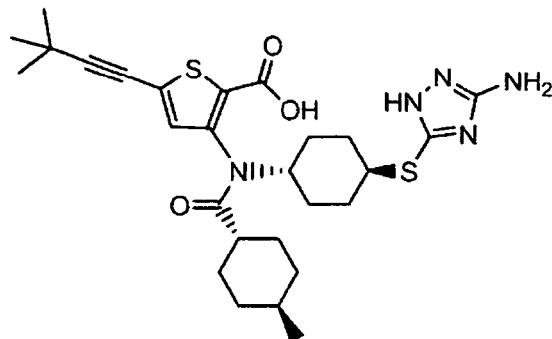
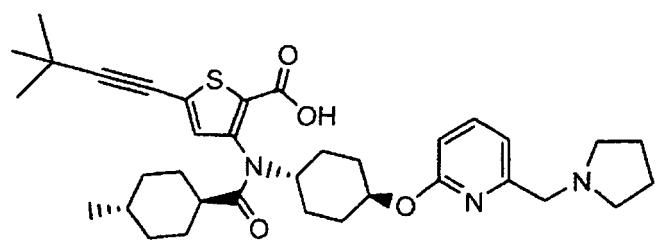


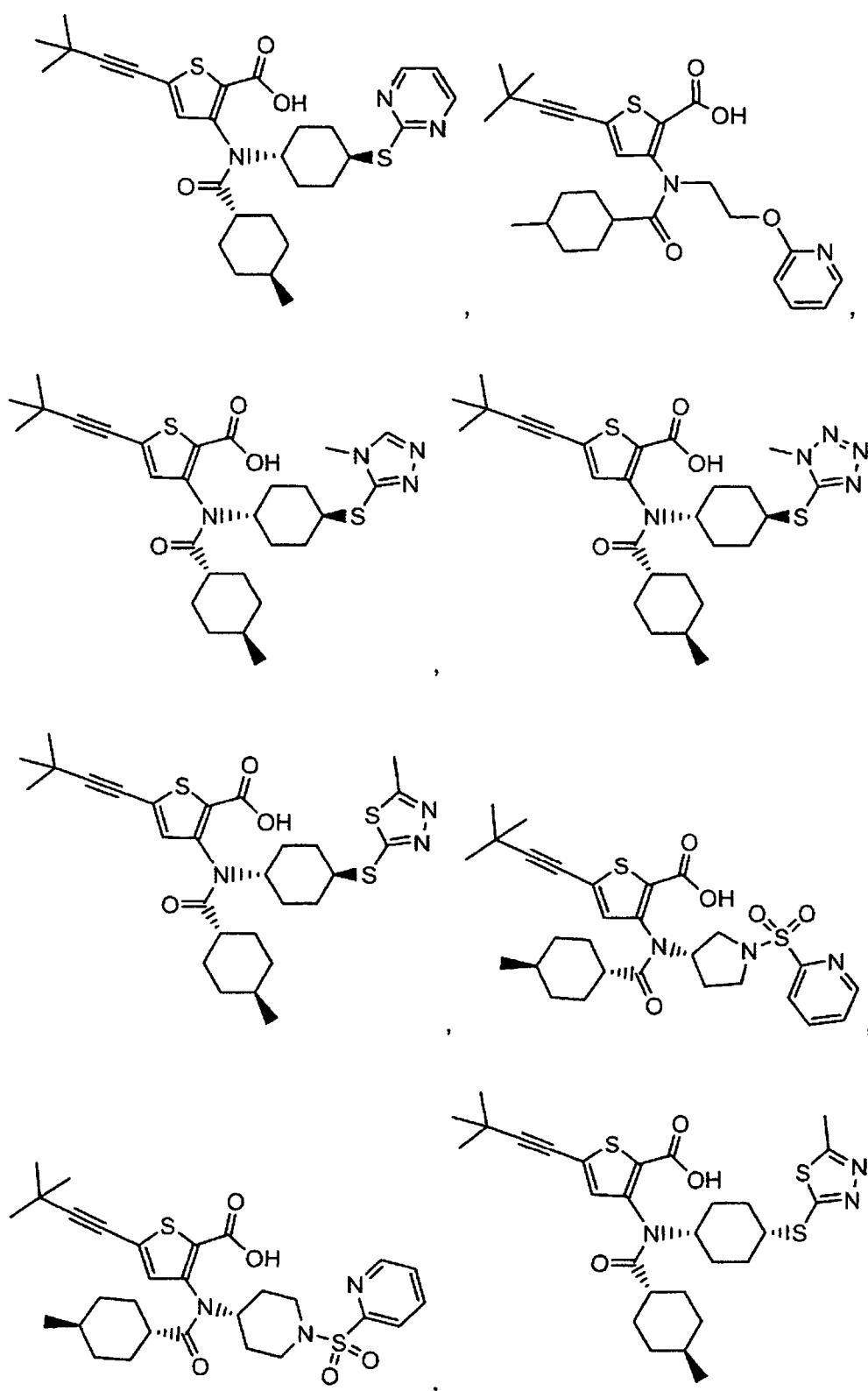


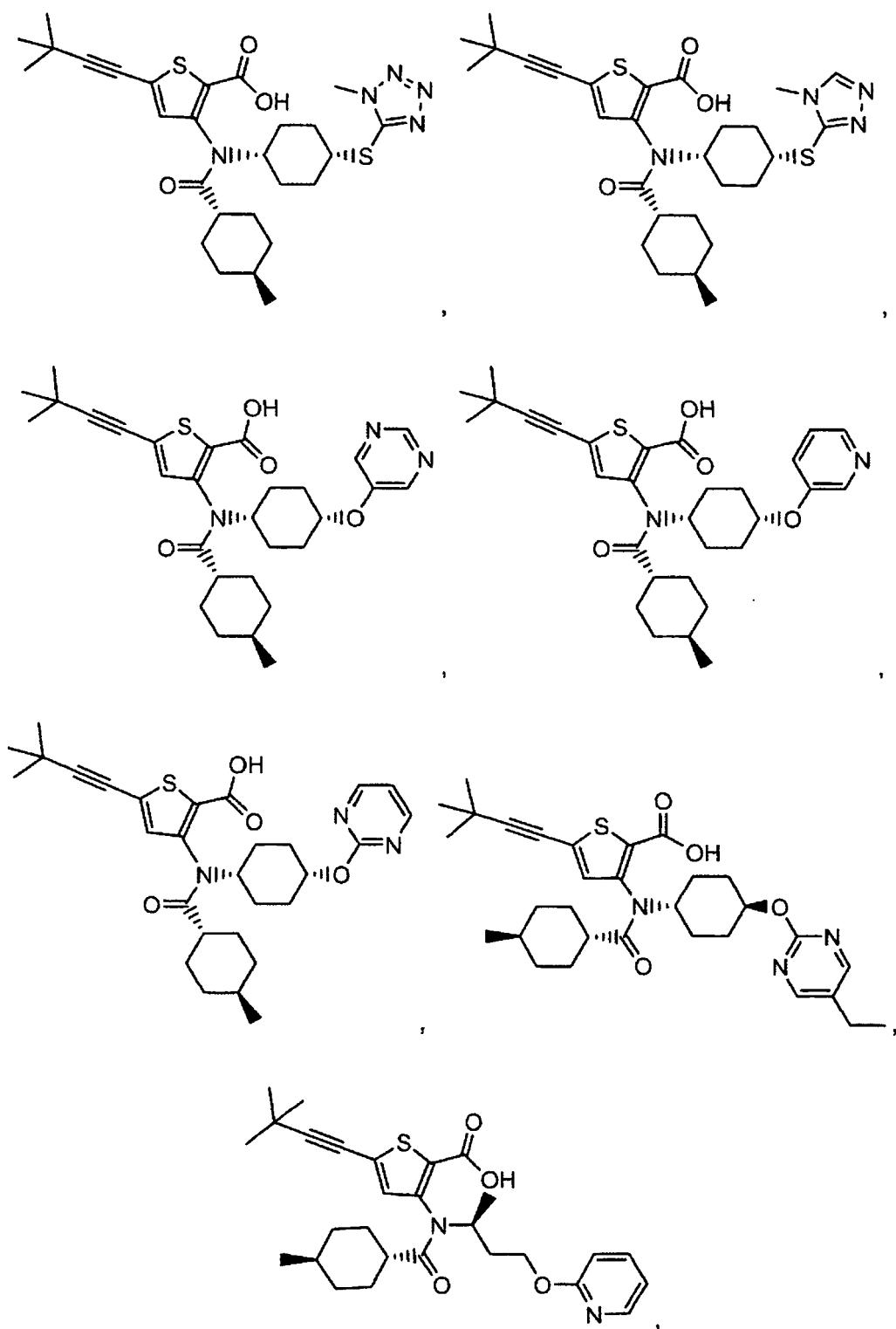


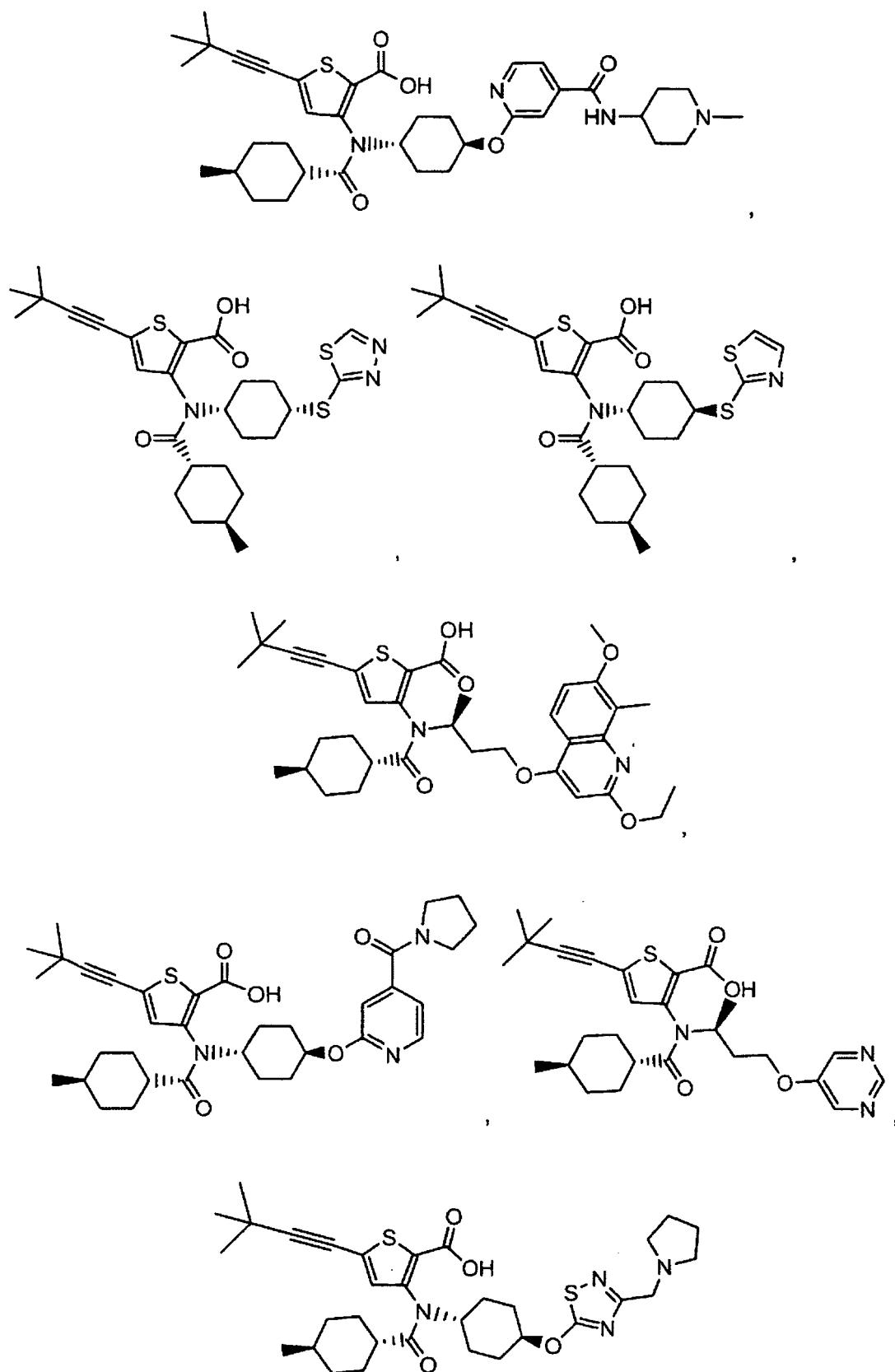


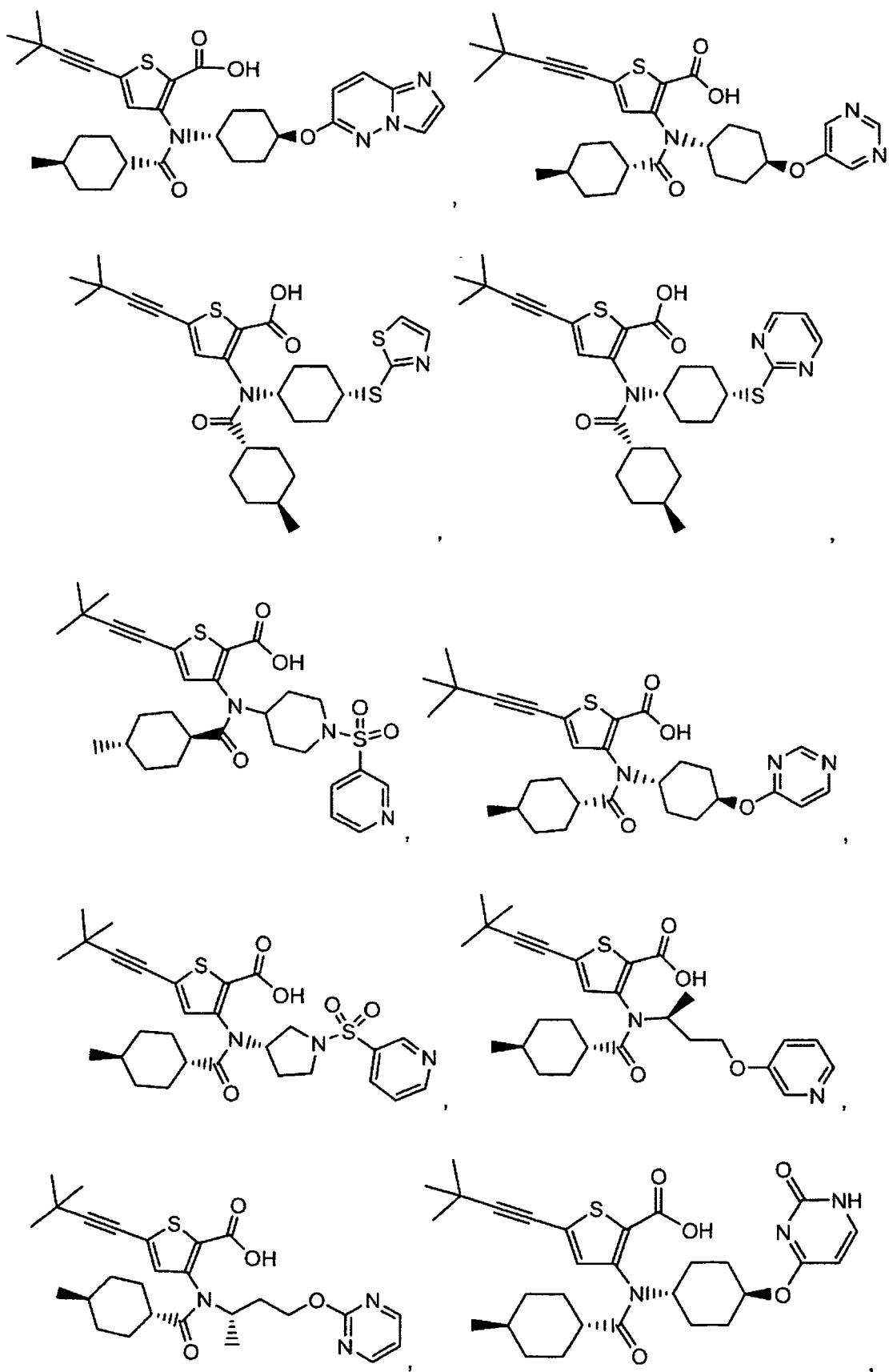


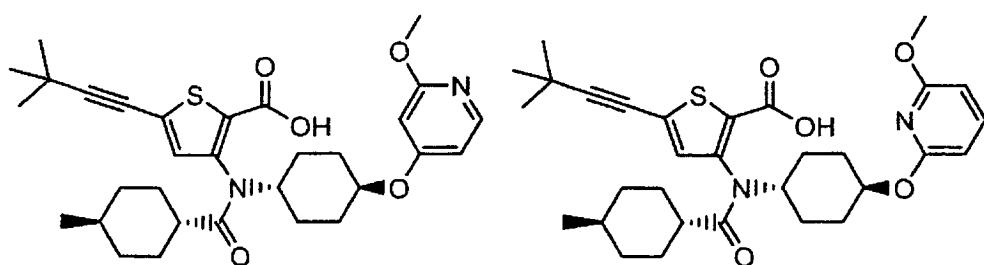
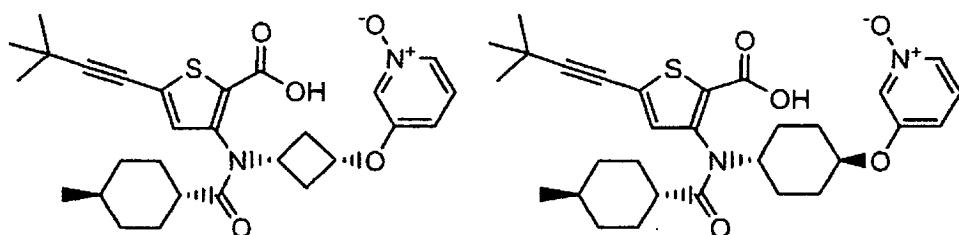
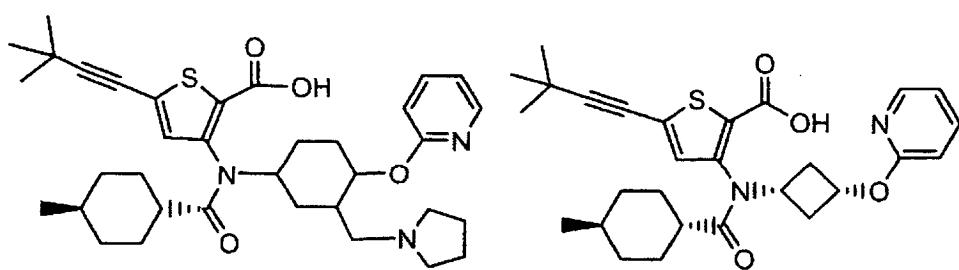
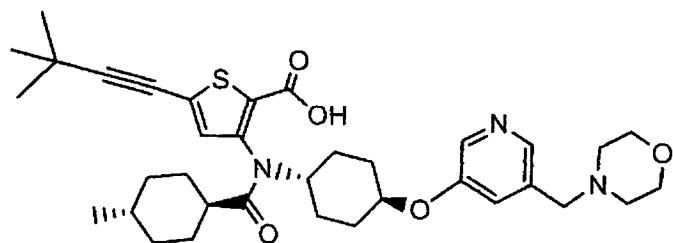
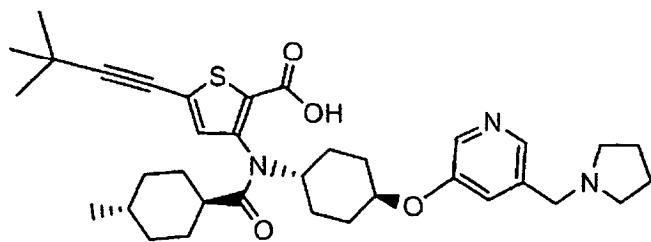
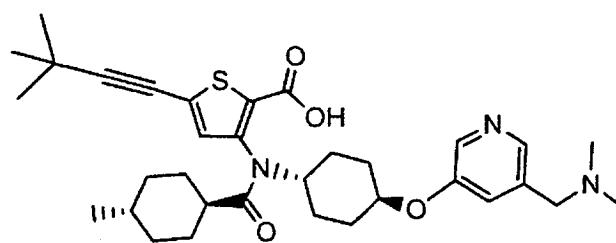


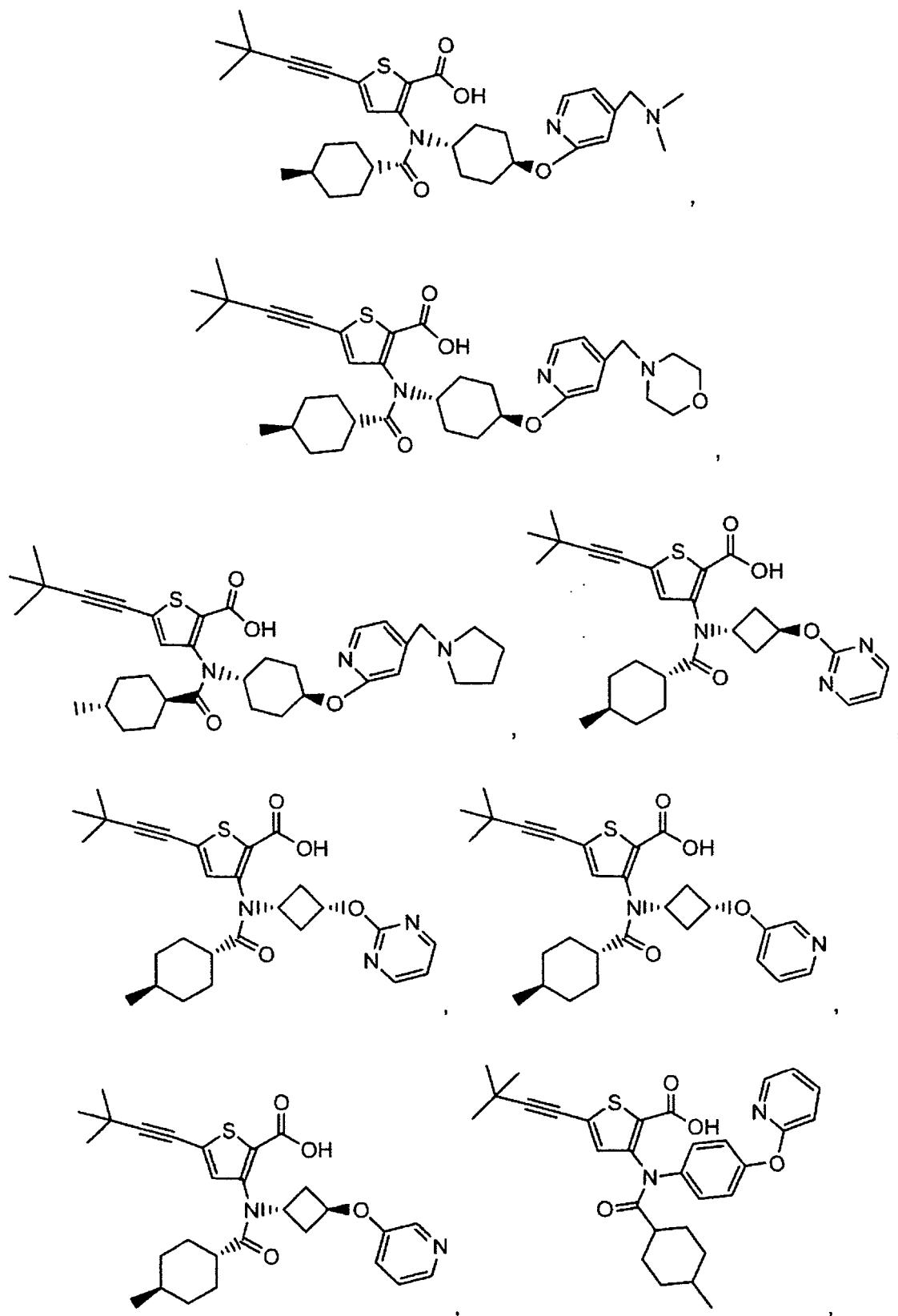


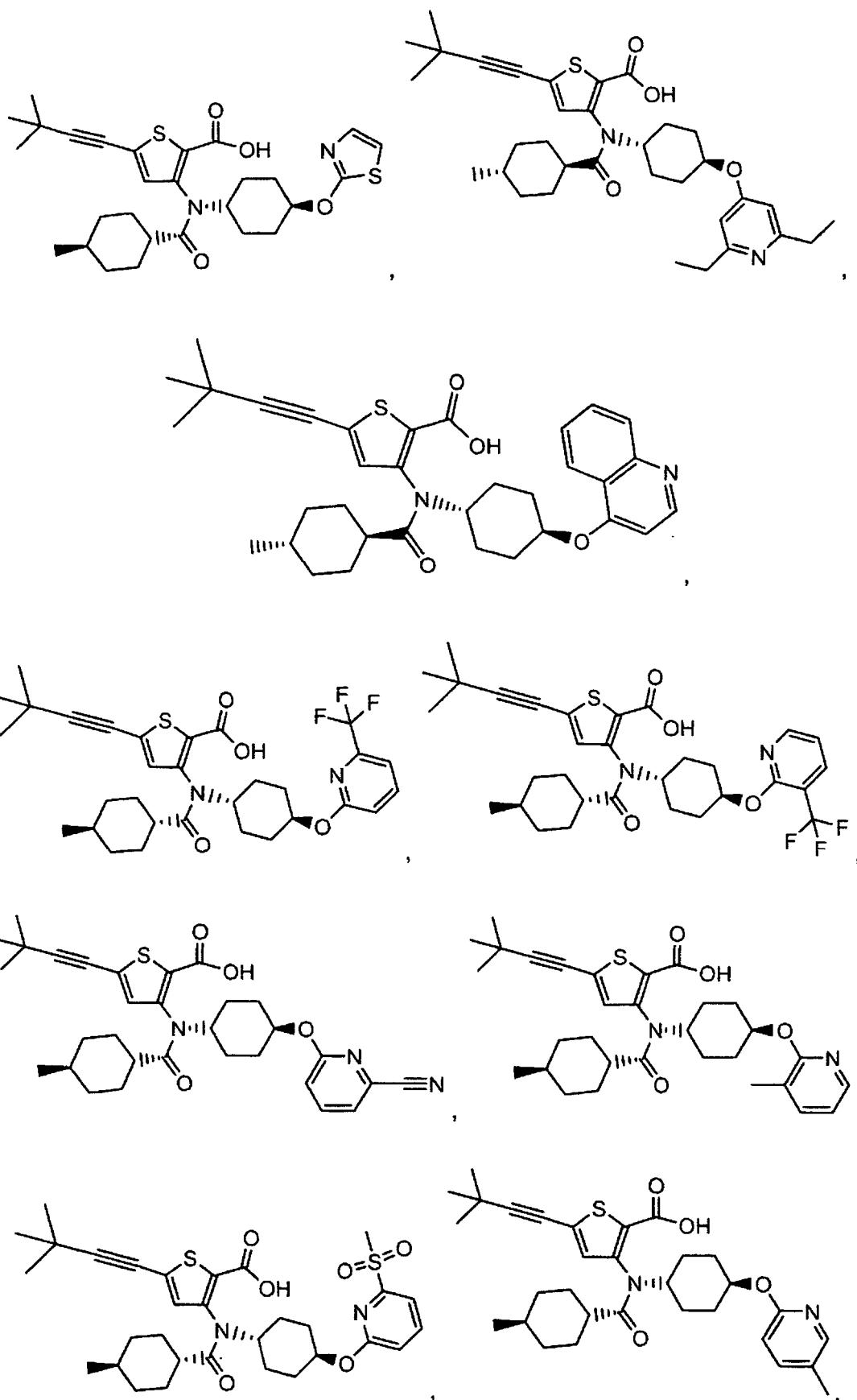


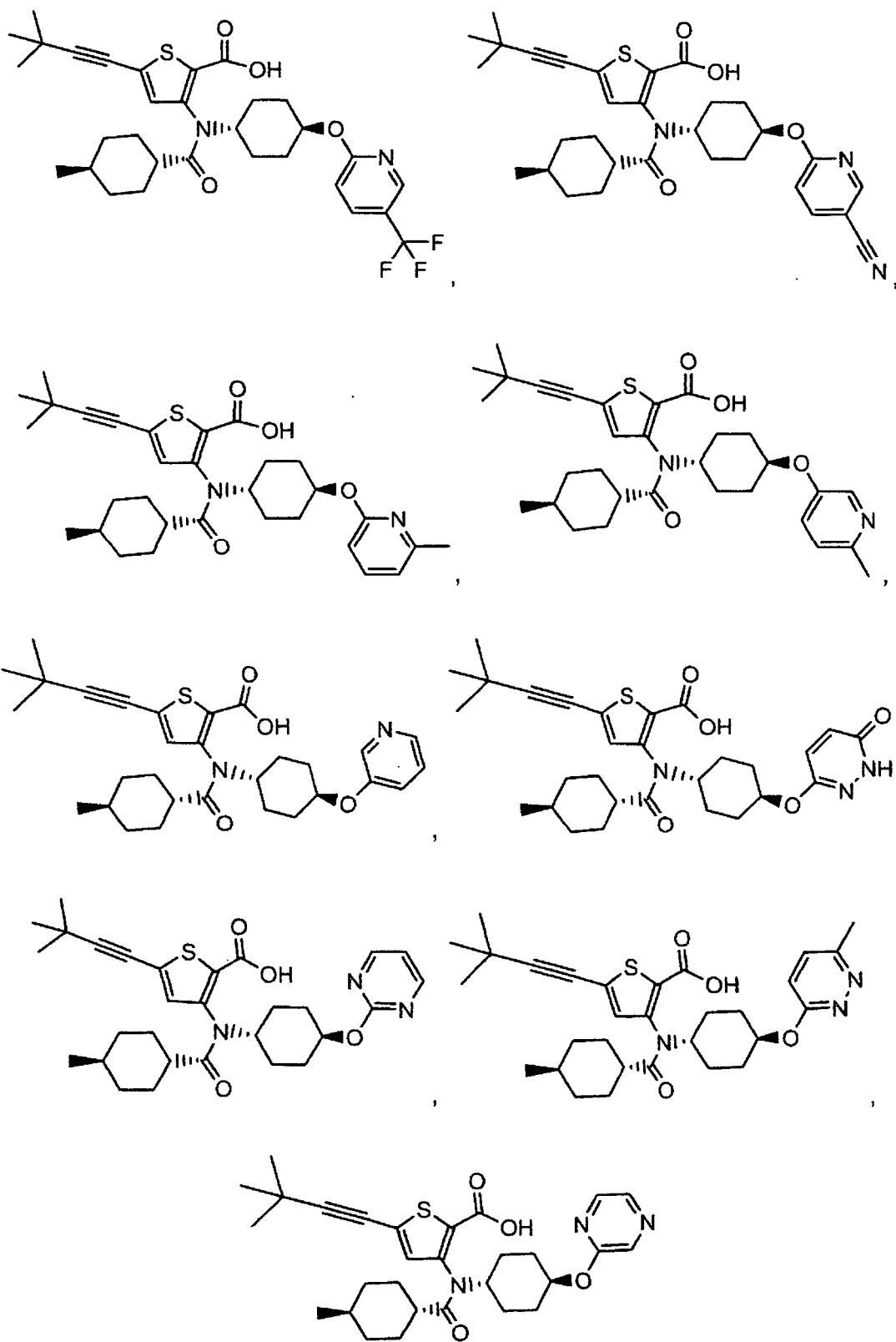


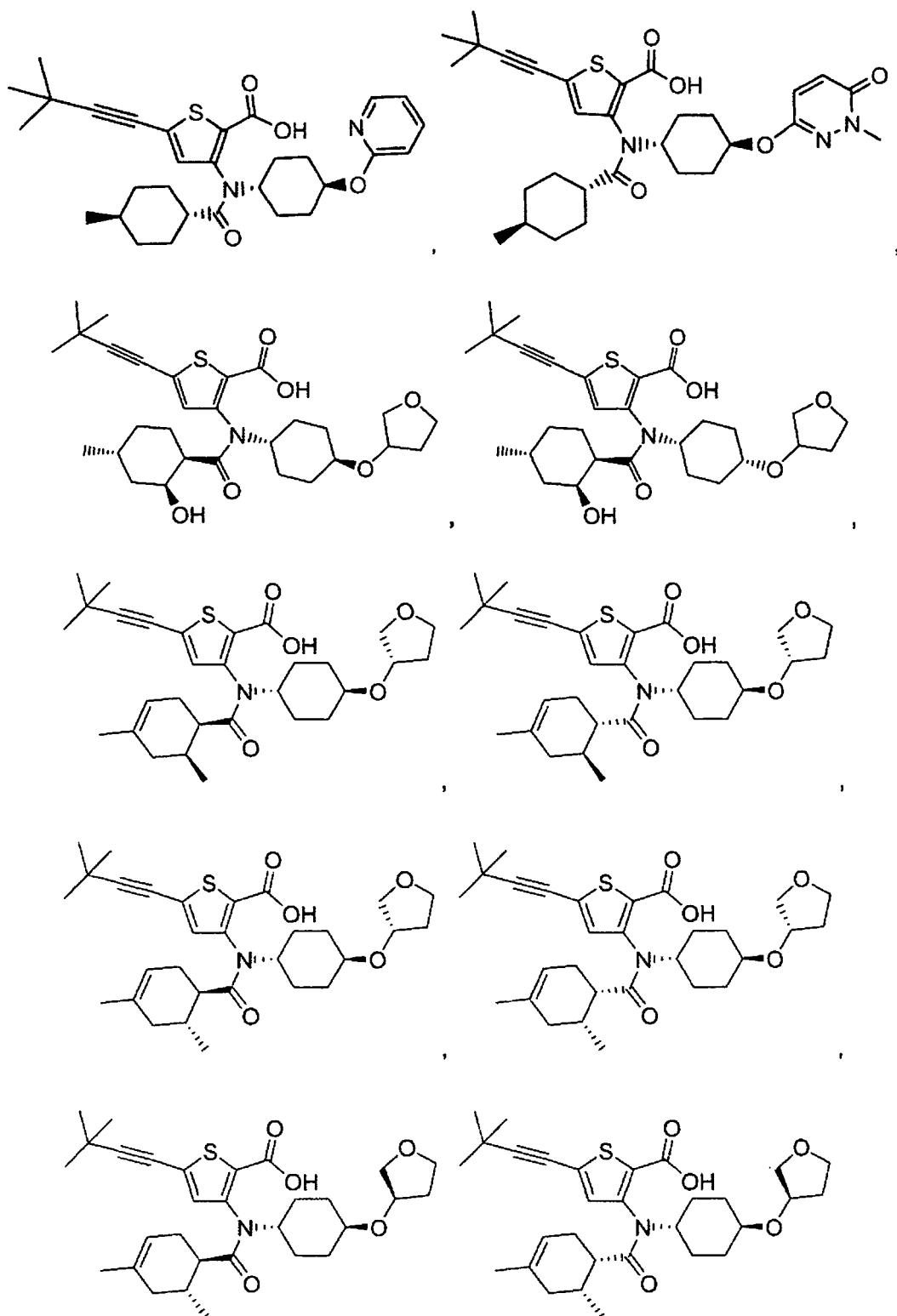


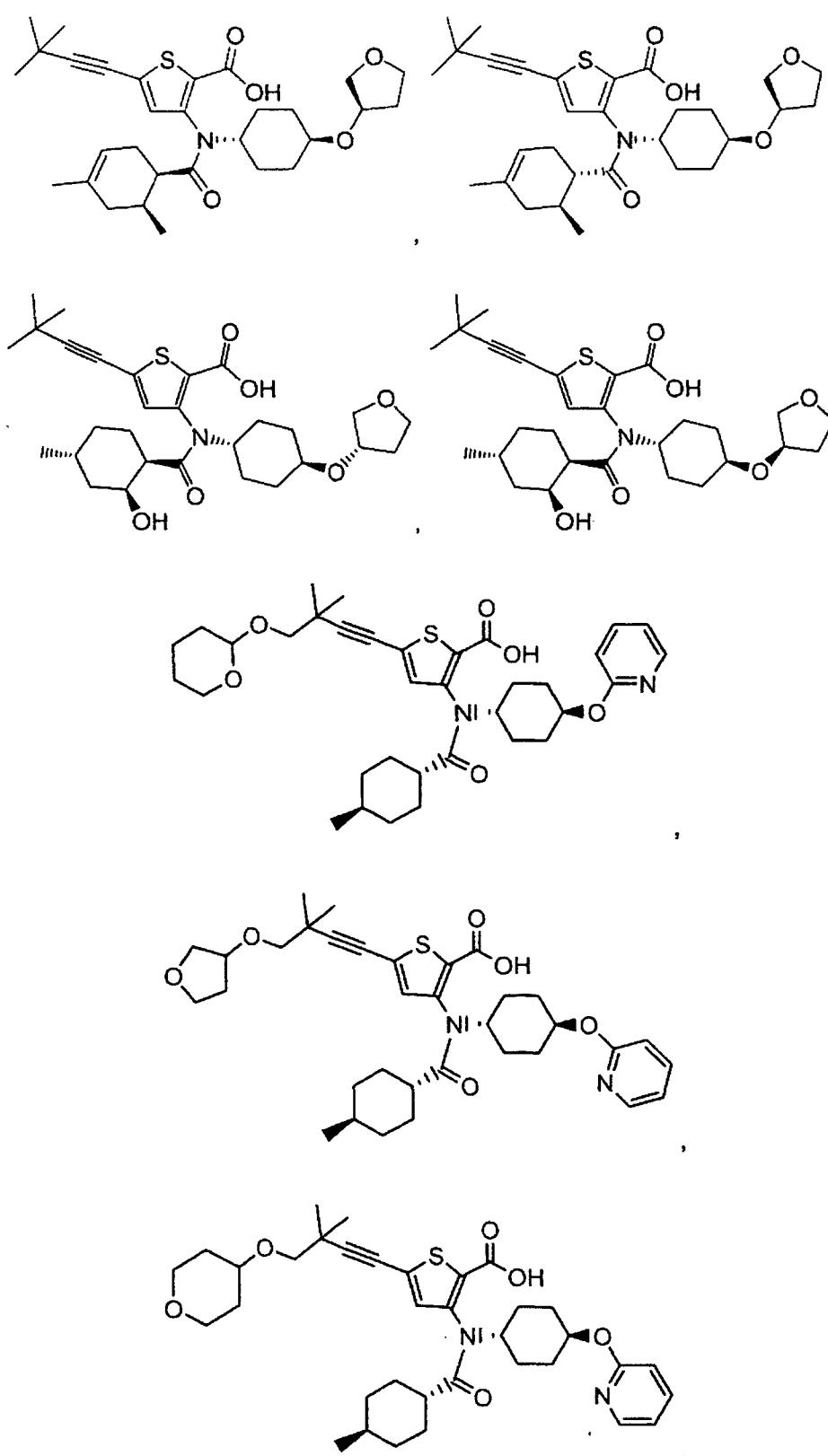


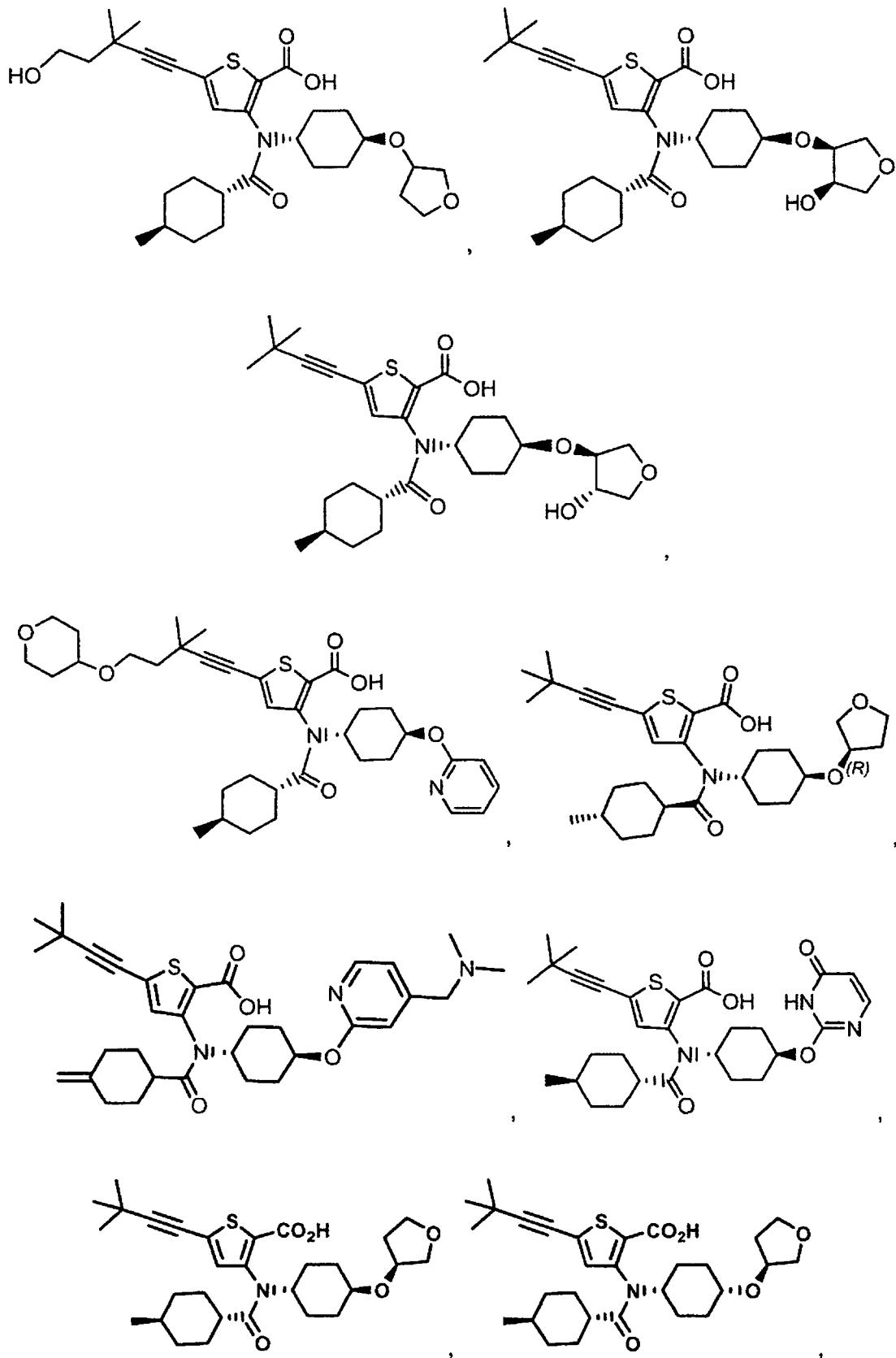


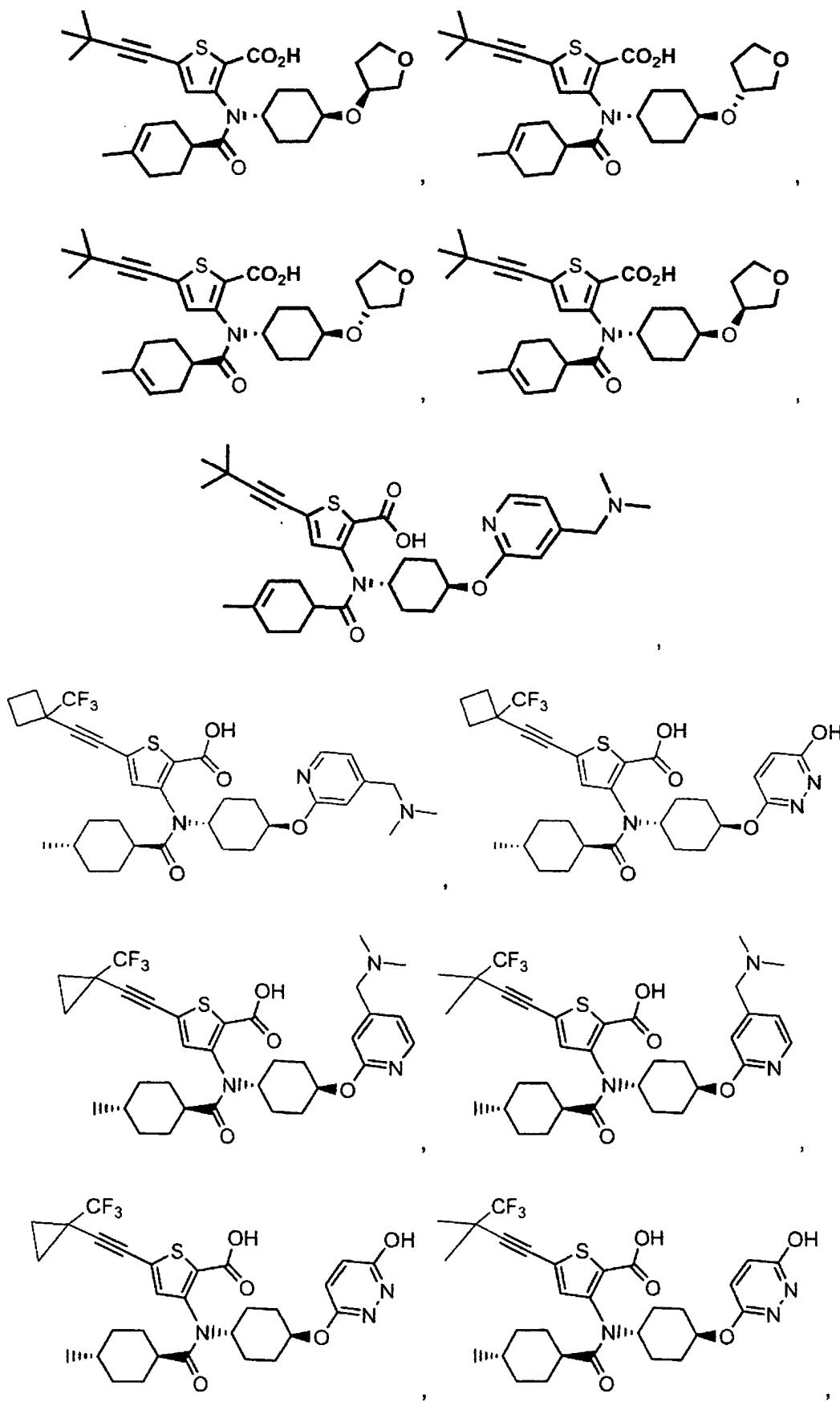


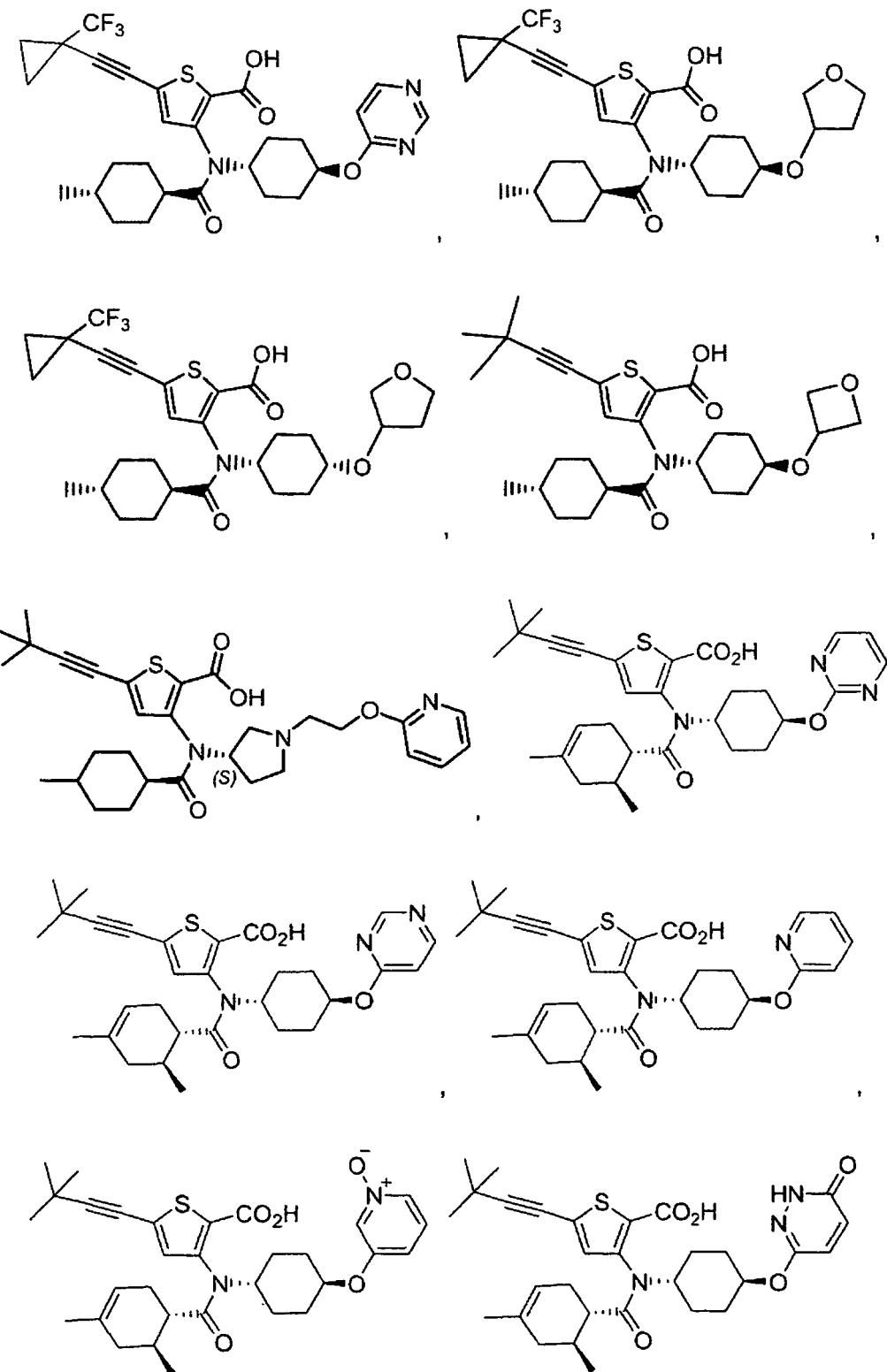


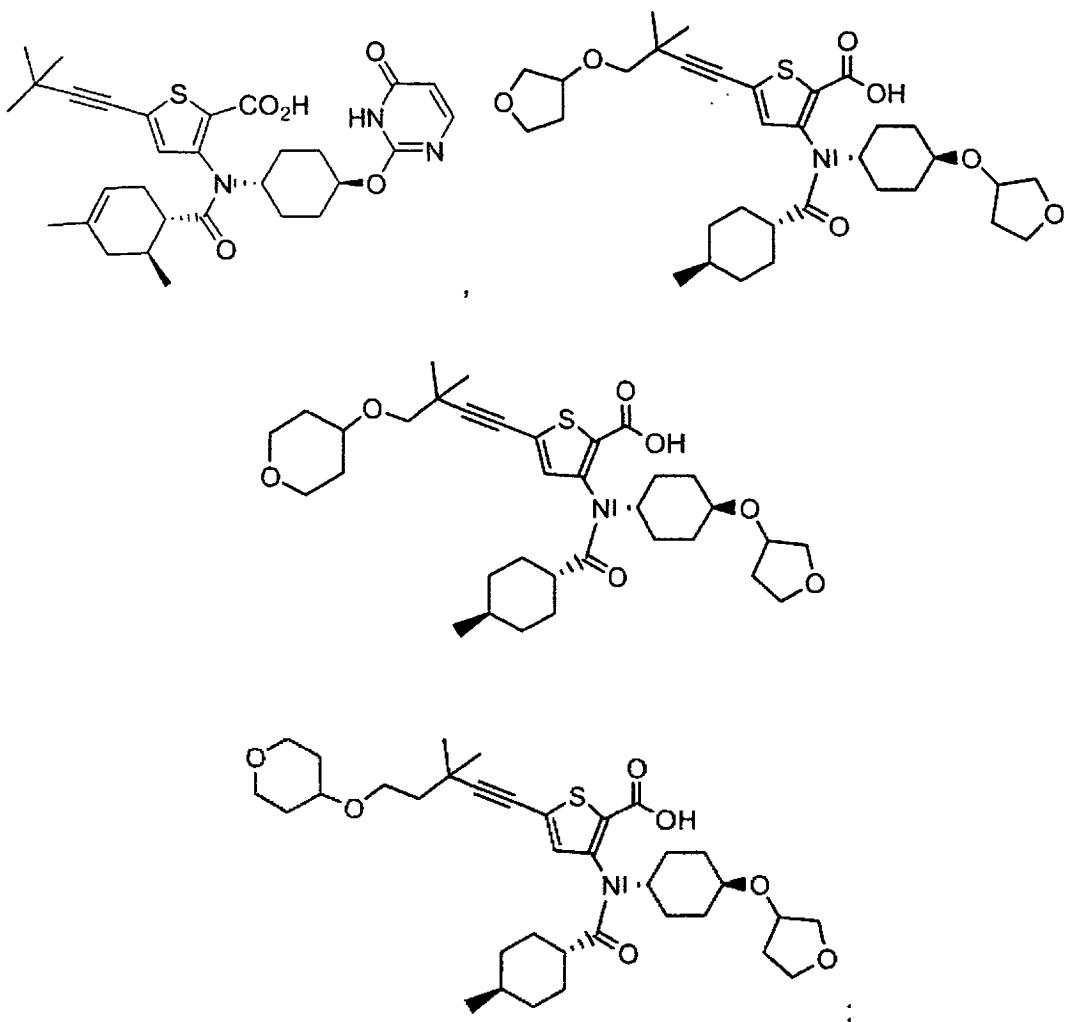












o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

5 Definiciones

A menos que se indique lo contrario, la intención es que los siguientes términos y las siguientes frases, del modo en que se utilizan en el presente documento, tengan los siguientes significados. El hecho de que un término o una frase en particular no estén específicamente definidos no debe correlacionarse con que sea indefinido o no tenga claridad; más bien, debe correlacionarse con que se utilizan dentro de su significado habitual en el presente documento.

10 Cuando en el presente documento se utilizan marcas, la intención de los solicitantes es incluir, independientemente, el producto de marca y el (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto de marca.

El término "tratar" y sus equivalentes gramaticales, cuando se los utiliza en el contexto de tratar una enfermedad, significan enlentecer o detener la progresión de una enfermedad, o mejorar, al menos, un síntoma de una enfermedad, más preferiblemente mejorar más de un síntoma de una enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C puede incluir reducir la carga viral de VHC en un ser humano infectado con VHC y/o reducir la gravedad de la ictericia presente en un ser humano infectado con VHC.

15 "Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₂₀), de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₁₀), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Entre los ejemplos de grupos alquilo adecuados se incluyen, a modo de ejemplo, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, ipropilo, CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, tbutilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentinilo, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-

CH(CH2CH3)CH(CH3)2, 2,3-dimetil-2-butilo (C(CH3)2CH(CH3)2), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH3)C(CH3)3) y octilo ((CH2)7CH3).

5 "Alcoxi" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en el que un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, está unido a la molécula precursora mediante un átomo de oxígeno. La porción de alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₁₂) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero sin limitación, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-OCH₂CH₃ o -OEt), t-butoxi (-O-C(CH₃)₃ o -OtBu) y similares.

10 10 "Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están reemplazados por un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₁₂) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ y similares.

15 15 "Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir un doble enlace carbono-carbono en sp². Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₁₂) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero sin limitación, vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

20 20 "Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir un triple enlace carbono-carbono en sp. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₁₂) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero sin limitación, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH) y similares.

25 25 "Alquileno" se refiere a un radical saturado de cadena ramificada o lineal o radical hidrocarburo cíclico que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos diferentes, de un alcano precursor. Por ejemplo, un grupo alquileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquileno típicos incluyen, pero sin limitación, metileno (-CH₂-), 1,1-etileno (-CH(CH₃)-), 1,2-etileno (-CH₂CH₂-), 1,1-propileno (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propileno (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) y similares.

30 30 "Alquenileno" se refiere a un radical insaturado de cadena ramificada o lineal o radical hidrocarburo cíclico que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos diferentes, de un alqueno precursor. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquenileno típicos incluyen, pero sin limitación, 1,2-etileno (-CH=CH-).

35 35 "Alquinileno" se refiere a a un radical hidrocarburo insaturado cíclico o de cadena ramificada o lineal que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos diferentes, de un alquino precursor. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquinileno típicos incluyen, pero sin limitación, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH₂C≡C-) y 4-pentinilo (-CH₂CH₂CH₂C≡C-).

40 40 "Alquilino" se refiere a un radical saturado de cadena ramificada o lineal que tiene dos centros de radical obtenidos por la retirada de tres átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono de un alcano precursor. Por ejemplo, un grupo alquilino puede tener de 2 a 20 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquilino típicos incluyen, pero sin limitación, 1,2-etilino (-CH₂CH=), 1,2-propilino (-CH₂C(CH₃)=), 1,3-propilino (-CH₂CH₂CH=), 1,4-butilino (-CH₂CH₂CH₂CH=) y similares.

45 50 "Arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillos aromático precursor. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono o de 6 a 12 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales obtenidos de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo y similares.

55 55 "Arileno" se refiere aun arilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos diferentes, de un arilo precursor. Los radicales arileno típicos incluyen, pero sin limitación, fenileno.

60 60 "Arilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o en sp³, está reemplazado con un radical arilo radical. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono,

por ejemplo, el resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como biciclo y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como policiclo. Los grupos cicloalquilo monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos en el anillo, aún más normalmente de 5 o 6 átomos en el anillo. Los grupos cicloalquilo bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo (4,5), (5,5), (5,6) o (6,6), o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema biciclo (5,6) o (6,6). Los grupos cicloalquilo incluyen anillos hidrocarburo mono, bi y policíclicos, tanto condensados, puenteados, como espiro. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos biciclo incluyen naftilo, tetrahidronaftaleno, decalino y biciclo[3,1,0]hex-6-ilo y similares.

"Cicloalquileno" se refiere a un cicloalquilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos diferentes, de un cicloalquilo precursor. Los radicales cicloalquileno típicos incluyen, pero sin limitación, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno y ciclohexileno.

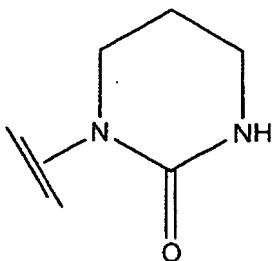
"Halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I.

Como se usa en el presente documento el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento, que está sustituido con al menos un halógeno. Los ejemplos de grupos "haloalquilo" de cadena ramificada o lineal como se usan en el presente documento incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo y t-butilo sustituidos independientemente con uno o más halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo. El término "haloalquilo" debe interpretarse que incluye dichos sustituyentes como grupos perfluoroalquilo, tales como -CF₃.

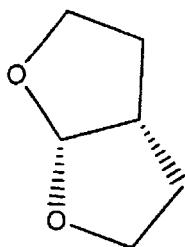
Como se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo -OR^a, en el que R^a es un grupo haloalquilo como se ha definido en el presente documento. Como ejemplos no limitantes, los grupos haloalcoxi incluyen -O(CH₂)F, -O(CH)F₂ y -OCF₃.

"Heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, S, P o O, e incluye sistemas de un solo anillo y de anillos múltiples, incluyendo sistemas de anillo condensados, puenteados o espiro. "Heterociclo" o "heterociclilo", como se usa en el presente documento, incluye a modo de ejemplo y no de limitación los heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente, Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, de 1950 hasta la fecha), en particular, Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una realización, el átomo o átomos de carbono, nitrógeno, fósforo o azufre del grupo heterocíclico pueden oxidarse para proporcionar restos C(=O), N-óxido, óxido de fosfinano, sulfinilo o sulfonilo.

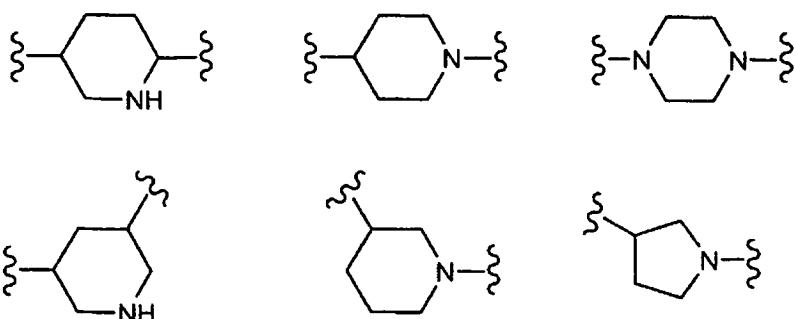
Como un ejemplo ejemplo, los heterociclos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes desvelados en el presente documento, incluyendo grupos oxo. Un ejemplo no limitante de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



Ejemplos de heterociclos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, azetidinilo, 2-pirrolidonilo, tetrahidrofuranoílo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, piranilo, morfolinilo y bis-tetrahidrofuranilo:



"Heterocicleno" o "heterocicileno" se refiere a un "heterociclo" o "heterociclico" como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos diferentes, de un heterociclo precursor, la retirada de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de nitrógeno de un heterociclo precursor, o la retirada de un átomo de hidrógeno de un nitrógeno y la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un heterociclo precursor. Los ejemplos no limitantes de heterocicleno o heterocicilenos son:



10 "Heteroarilo" se refiere a un heterociclico aromático monovalente que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Por lo tanto, "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo. Para sistemas múltiples de anillos, a modo de ejemplo, el término "heteroarilo" incluye sistemas de anillos, condensados, puenteados o espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos. En una realización, el átomo o átomos de carbono, nitrógeno o azufre del grupo heteroarilo pueden oxidarse para proporcionar restos C(=O), N-óxido, sulfinilo o sulfonilo.

15 Ejemplos de heteroarilos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación piridilo, tiazolilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tianthrenilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, p-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo e isatinoilo. "Heterocicileno" se refiere a un heterociclico, como se ha definido en el presente documento, obtenido por el reemplazo de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono o heteroátomo de un heterociclico, con una valencia abierta. De forma análoga, "heteroarileno" se refiere a un heterocicileno aromático.

30 "Heterocicilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está reemplazado por un radical heterociclico (es decir, un resto heterocicilalquileño). Los grupos heterocicilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, heterocicil-CH₂- , 2-(heterocicil)etan-1-ilo y similares, en los que la porción "heterociclico" incluye cualquiera de los grupos heterociclico descritos anteriormente, incluyendo los descritos en *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*. Un experto en la materia también comprenderá que el grupo heterociclico puede estar unido a la porción alquilo del heterocicilalquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterocicilalquilo comprende de 2 a 20 átomos de carbono y 1-6 heteroátomos, por ejemplo, la porción alquilo del grupo heterocicilalquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclico comprende de 1 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterocicilalquilos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación heterociclos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno, fósforo y/o nitrógeno, tales como pirrolidiilmetilo, 2-tetrahidrofuranoiletano, y similares, heterociclos de 6 miembros que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno, tales como piperidinilmétodo, morfolinilmétodo, piperidiniletano, 40 teterahidropiraniletano y similares.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo heteroarilo como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de heteroarilalquilo incluyen -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-isoindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-benzofuranilo, -CH₂-benzotiofenilo, -CH₂-carbazolilo, -CH₂-imidazolilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-isotiazolilo, -CH₂-quinolilo, -CH₂-isoquinolilo, -CH₂-piridazilo, -CH₂-pirimidilo, -CH₂-pirazilo, -CH(CH₃)-piridinilo, -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo, -CH(CH₃)-isoindolilo, -CH(CH₃)-purinilo, -CH(CH₃)-furanilo, -CH(CH₃)-tienilo, -CH(CH₃)-benzofuranilo, -CH(CH₃)-benzotiofenilo, -CH(CH₃)-carbazolilo, -CH(CH₃)-imidazolilo, -CH(CH₃)-tiazolilo, -CH(CH₃)-isoxazolilo, -CH(CH₃)-pirazolilo, -CH(CH₃)-isotiazolilo, -CH(CH₃)-quinolilo, -CH(CH₃)-isoquinolilo, -CH(CH₃)-piridazilo, -CH(CH₃)-pirimidilo, -CH(CH₃)-pirazilo y similares.

El término "heterocicloxi" representa un grupo heterociclico unido al átomo adyacente mediante un oxígeno.

Cuando hay presente un átomo de azufre, el átomo de azufre puede estar en niveles de oxidación diferentes, particularmente, S, SO, SO₂ o SO₃. Todos estos niveles de oxidación están dentro del alcance de la presente invención.

- 15 Cuando está presente un átomo de fósforo, el átomo de fósforo puede estar a niveles de oxidación diferentes, particularmente, POR^aR^bR^c, PO₂R^aR^b o PO₃R^aR^b, en las que cada uno de R^a, R^b, y R^c se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, arilo C₆₋₁₄, heterociclo de 3-12 miembros, heteroarilalquilo de 3-18 miembros, arilalquilo C₆₋₁₈; o dos tomados juntos (con o sin oxígenos) forman un heterociclo de 5 a 10 miembros. Todos estos niveles de oxidación están dentro del alcance de la presente invención
- 20 La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un resto en particular del compuesto de Fórmula I-II (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto en el que todos los sustituyentes son hidrógeno o en el que uno o más de los hidrógenos del resto pueden estar reemplazados por sustituyentes, tales como los enumerados bajo la definición de "sustituido" o como se especifique de otra manera.

25 El término "sustituido" en referencia a alquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterociclico, heteroarilo, carbociclico, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquileno sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclico sustituido" y "carbociclico sustituido" significa alquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, heterociclico, carbociclico respectivamente, en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados cada uno independientemente con un sustituyente distinto de hidrógeno. Los grupos divalentes también pueden estar sustituidos de forma similar. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, -X, -R^b, -O⁻, =O, -OR^b, -SR^b, -S⁻, -NR^b₂, -N+R^b₃, =NR^b, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -NHC(=O)NR^b₂, -S(=O)₂-, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R^b, -OS(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^b₂, -S(=O)R^b, -OP(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(O⁻)₂, -P(=O)(O)₂H, -P(=O)(OR^b)(O⁻), -C(=O)R^b, -C(=O)X, -C(S)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)O⁻, -C(S)OR^b, -C(O)SR^b, -C(S)SR^b, -C(O)NR^b₂, -C(S)NR^b₂, -C(=NR^b)NR^b₂, en los que cada x es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R^b es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo o un grupo protector o resto profármaco. Los grupos alquileno, alquenileno y alquinileno también pueden estar sustituidos de forma similar. A menos que se indique otra cosa, cuando se usa el término "sustituido" junto con grupos, tales como arilalquilo, que tienen dos o más restos capaces de sustitución, los sustituyentes pueden estar unidos al resto arilo, el resto alquilo o a ambos.

40 Los expertos en la materia reconocerán que cuando restos, tales como "alquilo", "arilo", "heterociclico", etc. están sustituidos con uno o más sustituyentes, podrían, como alternativa, denominarse restos "alquileno", "arileno", "heterociclicheno", etc. (es decir, indicando que al menos uno de los átomos de hidrógeno de los restos "alquilo", "arilo", "heterociclico" precursores se ha reemplazado por el sustituyente o sustituyentes indicados). Cuando restos, tales como "alquilo", "arilo", "heterociclico", etc. se denominan en el presente documento como "sustituidos" se muestran diagramáticamente que están sustituidos (u opcionalmente sustituidos, por ejemplo, cuando el número de sustituyentes varía de cero a un número entero positivo), entonces, los términos "alquilo", "arilo", "heterociclico", etc. se entiende que son intercambiables con "alquileno", "arileno", "heterociclicheno", etc.

50 Como apreciarán los expertos en la materia, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma solvatada o hidratada. El alcance de la presente invención incluye dichas formas. De nuevo, como apreciarán los expertos en la materia, los compuestos pueden ser capaces de esterificación. El alcance de la presente invención incluye ésteres y otros derivados fisiológicamente funcionales. El alcance de la presente invención incluye formas de profármaco del compuesto descrito en el presente documento.

55 "Éster" significa cualquier éster de un compuesto en que el cualquiera de las funciones --COOH de la molécula esté reemplazada por una función --C(O)OR, o en el que cualquiera de las funciones -OH de la molécula estén reemplazadas por una función -OC(O)R, en el que el resto R del éster es cualquier grupo que contenga carbono, que forme un grupo éster estable, incluyendo, pero sin limitación, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclico, heterociclicheno y derivados sustituidos de los mismos.

El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que, al administrarse a un sistema biológico, genera la sustancia farmacéutica, es decir, el ingrediente activo, como

resultado de una reacción (reacciones) química(s) espontánea(s), reacción (reacciones) química(s) catalizada(s) por enzimas, fotólisis y/o reacción (reacciones) químicas metabólicas. Por ende, un profármaco es un análogo modificado en forma covalente o una forma latente de un compuesto activo terapéuticamente. Entre los profármacos se incluyen, a modo de ejemplo, partes de éster, partes de amonio cuaternario, partes de glicol y profármacos similares.

Un experto en la materia reconocerá que los sustituyentes y los otros restos de los compuestos de la Fórmula I o II se deben seleccionar, a fin de proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto útil desde el punto de vista farmacéutico, que se pueda formular a una composición farmacéutica aceptablemente estable. Se contempla que los compuestos de la Fórmula I o II que tienen dicha estabilidad se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Como apreciarán los expertos en la materia, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros quirales. El alcance de la presente invención incluye dichas formas. Análogamente, como apreciarán los expertos en la materia, el compuesto puede esterificarse. El alcance de la presente invención incluye ésteres y otros derivados fisiológicamente funcionales. Además, el alcance de la presente invención incluye formas de profármaco del compuesto que se describe en el presente documento.

Un compuesto de las Fórmulas I-II y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como polimorfos o seudopolimorfos distintos. Como se utiliza en el presente documento, "polimorfismo cristalino" implica la capacidad de un compuesto cristalino de existir en distintas estructuras cristalinas. Por lo general, el polimorfismo se puede producir como respuesta a cambios en la temperatura, la presión o ambos. El polimorfismo también se puede producir por variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por diversas características físicas conocidas en la materia, como patrones de difracción de rayos X, solubilidad y punto de fusión. El polimorfismo cristalino se puede producir por diferencias en el agrupamiento de cristales (polimorfismo de agrupamiento) o diferencias en el agrupamiento entre los distintos elementos que conforman la misma molécula (polimorfismo de conformación). Como se utiliza en el presente documento, "seudopolimorfismo cristalino" implica la capacidad de un hidrato o un solvato de un compuesto de existir en distintas estructuras cristalinas. Los seudopolimorfos de la presente invención pueden existir debido a diferencias en el agrupamiento de cristales (seudopolimorfismo de agrupamiento) o debido a diferencias en el agrupamiento entre los distintos elementos que conforman la misma molécula (seudopolimorfismo de conformación). La presente invención comprende todos los polimorfos y seudopolimorfos de los compuestos de las Fórmulas I-II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de las Fórmulas I-II y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden existir como un sólido amorfo. Como se utiliza en el presente documento, un "sólido amorfo" es un sólido en el que no hay un orden de largo alcance de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición también se aplica cuando el tamaño de los cristales es de dos nanómetros o menos. Para crear las formas amorfas de la presente invención se pueden utilizar aditivos, incluyendo disolventes. La presente invención comprende todas las formas amorfas de los compuestos de las Fórmulas I-II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Determinados compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros quirales o, por el contrario, son capaces de existir en forma de estereoisómeros múltiples. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantioméricamente/diastereoméricamente. También se incluyen dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas de la presente invención, así como mezclas total o parcialmente equilibradas de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores en forma de mezclas con isómeros de los mismos, en las que uno o más centros quirales están invertidos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no poder superponerse a las asociadas de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus asociadas de imagen especular.

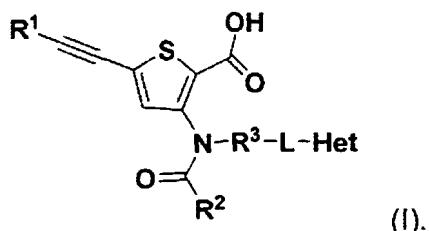
El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición del átomo o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiraliad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Pueden separarse mezclas de diastereómeros por procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

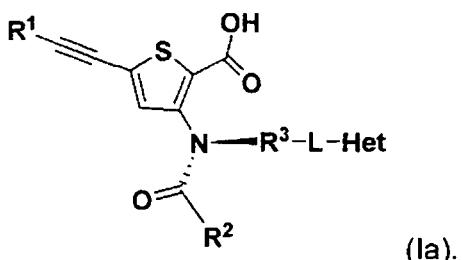
"Enantiómeros" se refiere a estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

"Atropisómeros" se refiere a estereoisómeros de un compuesto resultantes de una rotación impedida en torno a enlaces individuales en los que la barrera de tensión estérica a la rotación es lo suficientemente alta para permitir el aislamiento del confórmero individual. Los atropisómeros muestran quiraliad axial. Pueden equilibrarse atropisómeros térmicamente y la barrera de interconversión puede medirse cinéticamente. Puede aparecer

atropisomerismo independientemente de la presencia de otras formas de isomerismo quiral. Por lo tanto, como se ilustra, el átomo de nitrógeno representado es planar y los compuestos de Fórmula I son capaces de existir en forma de atropisómeros:



- 5 En una realización de la presente invención, los compuestos existen en una forma conformérica de Fórmula Ia:



Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen de forma general a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York.

- 10 Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada del plano. Cuando se describe un compuesto ópticamente activo, los prefijos D o L o R o S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, significando (-) o 1 que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro.
- 15 Un estereoisómero específico también puede denominarse como enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se nombra habitualmente como mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido ninguna estereoselección o estereo especificidad en una reacción química o proceso. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantiomérica, carentes de actividad óptica.
- 20 La presente invención incluye una sal o solvato de los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo combinaciones de los mismos, tales como un solvato de una sal. Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como sin solvatar, y la presente invención abarca todas estas formas.
- 25 Normalmente, pero no absolutamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Sales abarcadas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención.
- Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos inorgánicas, tales como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato y nitrato; sales de adición de ácidos orgánicas, tales como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y ascorbato; sales con aminoácidos, tales como aspartato y glutamato; sales de metales alcalinos, tales como sal sódica y sal potásica; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de magnesio y sal de calcio; sal de amonio; sales básicas orgánicas, tales como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de diciclohexilamina y sal de N,N'-dibenciletilendiamina; y sales con aminoácido básico, tales como sal de lisina y sal de arginina. Las sales pueden ser en algunos casos hidratos o solvatos de etanol.
- 30 El modificador "aproximadamente" usado junto con una cantidad es inclusivo del valor indicado y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular).

Siempre que un compuesto descrito en el presente documento está sustituido con más de uno de los mismos grupos designados, por ejemplo, "R" o "R'", entonces se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas onduladas,

§
§ ,

indican el sitio de uniones de enlace covalente a las estructuras, grupos, restos o átomos contiguos.

Los compuestos de la invención también pueden existir en forma de isómeros tautoméricos en determinados casos. Aunque solo puede representarse una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas se incluyen dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir tautómeros de ene-amina para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención.

Los sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de Fórmula I-II pueden estar presentes en un grado recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede recitar otra instancia de sí mismo. Las recitaciones múltiples pueden ser directas o indirectas a través de una secuencia de otros sustituyentes. Debido a la naturaleza recursiva de dichos sustituyentes, teóricamente, un gran número de compuestos pueden estar presentes en cualquier realización dada. Alguien con conocimientos habituales en la técnica de la química medicinal comprende que el número total de dichos sustituyentes está razonablemente limitado por las propiedades deseadas del compuesto pretendido. Dichas propiedades incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, propiedades físicas, tales como peso molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación, tales como actividad frente a la diana pretendida, y propiedades prácticas, tales como la facilidad de síntesis. Los sustituyentes recursivos pueden ser un aspecto pretendido de la invención. Alguien con conocimientos habituales en la técnica de química medicinal comprende la versatilidad de dichos sustituyentes. En la medida en que están presentes sustituyentes recursivos en una realización de la invención, éstos pueden recitar otros casos de sí mismos, 0, 1, 2, 3 o 4 veces.

Los compuestos de Fórmula I-II también incluyen moléculas que incorporan isótopos de los átomos especificados en las moléculas particulares. Los ejemplos no limitantes de estos isótopos incluyen D, T, ¹⁴C, ¹³C y ¹⁵N.

Grupos protectores

En el contexto de la presente invención, los grupos protectores incluyen restos de profármacos y grupos protectores químicos.

Los grupos protectores están disponibles, son conocidos y usados habitualmente, y se usan opcionalmente para prevenir reacciones secundarias con el grupo protegido durante procedimientos sintéticos, es decir, rutas o procedimientos para preparar los compuestos de la invención. En su mayor parte, la decisión de qué grupos proteger, cuando hacerlo y la naturaleza del grupo protector químico "GP" dependerá del química de la reacción que deba protegerse (por ejemplo, ácida, básica, oxidativa, reductiva u otras condiciones) y la dirección de síntesis pretendida. Los grupos GP no tienen por qué ser, y generalmente no son, iguales si el compuesto está sustituido con múltiples GP. En general, el GP se usará para proteger grupos funcionales, tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino y prevenir así reacciones secundarias o para facilitar de otra manera la eficacia sintética. El orden de desprotección para producir grupos libres desprotegidos depende de la dirección de síntesis pretendida y las condiciones de reacción que se encuentren, y pueden suceder en cualquier orden según determine el el experto.

Pueden protegerse diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los grupos protectores para grupos -OH (tanto hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico como otras funciones) incluyen "grupos formadores de éter o éster". Los grupos formadores de éter o éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas sintéticos que se presentan en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores hidroxilo y tio no son grupos formadores de éter ni éster, según comprenderán los expertos en la materia, y se incluyen con las amidas, que se analizan a continuación.

Un gran número de grupos protectores de hidroxilo y grupos de formación de amida, y las reacciones de escisión química correspondientes se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Véase también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994), que se incorpora por referencia en su totalidad en el presente documento. En particular Capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20, Capítulo 2, Hidroxil Protecting Groups, páginas 21-94, Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, Capítulo 4, Carboxil Protecting Groups, páginas 118-154, Capítulo 5, Carbonil Protecting Groups, páginas 155-184. Para grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos, véase Greene como se ha expuesto anteriormente. Dichos grupos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ésteres, amidas, hidrazidas y similares.

Grupos protectores de formación de éter y de éster

Los grupos que forman éster incluyen: (1) grupos que forman éster fosfonato, tales como ésteres de fosfonamidato, ésteres de fosforotioato, ésteres de fosfonato y fosfon-bis-amidatos; (2) grupos que forman éster de carboxilo, y (3) grupos que forman éster de azufre, tales como sulfonato, sulfato y sulfinato.

5 Metabolitos de los compuestos de la invención

Los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Dichos productos pueden producirse, por ejemplo, a partir de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y procesos similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye los compuestos producidos por un proceso que comprende contactar un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un período suficiente para producir un producto metabólico de dicho compuesto. Normalmente, dichos productos se identifican por medio de la preparación de un compuesto radiomarcado (por ejemplo, C¹⁴ o H³) de la invención, administrándolo en forma parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor que alrededor de 0.5 mg/kg) a un animal, como una rata, un ratón, un conejillo de Indias, un mono o un hombre, dando suficiente tiempo para que se produzca el metabolismo (normalmente alrededor de 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, la sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan con facilidad, dado que están etiquetados (otros se aíslan por medio del uso de anticuerpos capaces de enlazar los epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolitos se determinan en forma convencional, por ejemplo, por medio de análisis de espectrometría de masas (MS) o RMN. En general, los análisis de los metabolitos se realizan del mismo modo que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales conocidos por los expertos en la materia. Los productos de conversión, mientras tanto no se encuentren *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención, incluso si no poseen actividad antiinfecciosa por sí mismos.

En el presente documento, se describen e ilustran las definiciones y los sustituyentes para diversos géneros y subgéneros de los presentes compuestos. Un experto en la materia debe comprender que cualquier combinación de las definiciones y los sustituyentes descritos anteriormente no debe producir una especie o un compuesto inoperables. "Especies o compuestos inoperables" implica estructuras de compuestos que violan los principios científicos relevantes (como, por ejemplo, un átomo de carbono que se conecta a más de cuatro enlaces covalentes) o compuestos demasiado inestables para permitir el aislamiento y la formulación a formas de dosificación aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

30 Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se formulan con portadores y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica común. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, materiales de relleno, aglutinantes y elementos similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y, por lo general, cuando la intención es una administración que no sea oral, serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes como los presentados en *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (1986), que se incorpora en el presente documento, como referencia, en su totalidad. Entre los excipientes se incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, por siglas en inglés), carbohidratos como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y compuestos similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero, comúnmente es de alrededor de 7 a 10.

Aunque es posible que los ingredientes activos se administren en forma única, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, tanto para el uso veterinario como humano, comprenden, al menos, un ingrediente activo, junto con uno o más portadores aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. El (Los) portador(es) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos al destinatario de dichos ingredientes.

Las formulaciones incluyen los ingredientes adecuados para las vías de administración anteriores. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación de unidad y se pueden preparar por cualquiera de los métodos conocidos en el campo farmacéutico. Por lo general, las técnicas y las formulaciones se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, Pa.), que se incorpora en el presente documento, por como referencia, en su totalidad. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el portador, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan por medio de la asociación uniforme e íntima del ingrediente activo con los portadores líquidos o los portadores sólidos finamente divididos o ambos, y, luego, de ser necesario, por medio de darle forma al producto.

55 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas, como cápsulas, oblesas o comprimidos, que contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede administrarse como bolo, electuario o pasta.

- Un comprimido se realiza por medio de compresión o moldeo, opcionalmente, de uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos que se comprimen se pueden preparar por medio de la compresión del ingrediente activo en una máquina adecuada, en una forma de flujo libre, como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte, un conservante, un activo de superficie o un agente de dispersión. Los comprimidos amoldados se pueden realizar amoldando, en una máquina adecuada, una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden ser recubiertos o ranurados y, opcionalmente, se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo.
- Para la administración al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como pomada o crema tópicas, que contienen el (los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20 % p/p (incluido(s) ingrediente(s) activo(s) en un intervalo entre 0,1 % y 20 % en incrementos de 0,1 % p/p, como 0,6 % p/p, 0,7 % p/p, etc.), preferentemente 0,2 a 15 % p/p y más preferentemente 0,5 a 10 % p/p. Cuando se formula en una pomada, los ingredientes activos se pueden emplear tanto con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.
- Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos, 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluido PEG 400) y mezclas de dichos compuestos. Las formulaciones tópicas pueden incluir, idealmente, un compuesto que potencia la absorción o la penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Entre los ejemplos de dichos potenciadores de penetración dérmica se incluyen dimetil sulfóxido y los análogos relacionados.
- La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede constituirse a partir de ingredientes conocidos en una manera conocida. Aunque la fase puede comprender únicamente un emulsionante (también conocido como emulgente), idealmente, comprende una mezcla de, al menos, un emulsionante con una grasa o un aceite o ambos. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico, que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el (los) emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) componen la llamada cera emulsionante y la cera, junto con el aceite y la grasa componen la llamada base de pomada emulsionante, que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.
- Los estabilizadores de emulgentes y emulsión adecuados para el uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetostearilo, alcohol de bencilo, alcohol miristilo, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato sódico.
- La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en alcanzar las propiedades cosméticas deseadas. Preferentemente, la crema debe ser un producto lavable, no graso, que no manche, con una consistencia adecuada para evitar derrames de tubos u otros envases. Se pueden utilizar ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, monobásicos o dibásicos, como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, 2-ethylhexil palmitato o una mezcla de ésteres de cadena ramificada, conocidos como Crodamol CAP; los últimos tres son los ésteres preferidos. Estos pueden utilizarse solos o en combinación, según las propiedades requeridas. Alternativamente, se utilizan lípidos con punto de fusión alto, como parafina blanda de color blanco y/o parafina líquida, u otros aceites minerales.
- Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo a la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención, junto con uno o más portadores o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Por ejemplo, cuando se las utiliza para uso oral, se pueden preparar comprimidos, tabletas, pastillas, suspensiones acuosas o de aceite, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en el campo de la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluidos agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, a fin de proporcionar una preparación de sabor agradable. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato de calcio o sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes granulantes y desintegrantes, como almidón de maíz o ácido algínico; agentes de aglutinamiento, como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas, entre las que se incluyen microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal, por las que se proporciona una acción sostenida en un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo únicamente o con una cera.
- Las formulaciones para el uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas

de gelatina blandas, donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

- Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos mezclados con los excipientes adecuados para la fabricación de las suspensiones acuosas. Entre dichos excipientes se incluyen un agente de suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia y agentes de dispersión o humidificación, como fosfátila que se encuentra en la naturaleza (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquíleno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación del óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación del óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes, como etilo o n-propilo p-hidroxi-benzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes endulzantes, como sacarosa o sacarina.
- Las suspensiones de aceite se pueden formular mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, como aceite de cacahuate, aceite de oliva, aceite de sésamo o coco o en un aceite mineral como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes endulzantes, como los presentados en el presente documento, y los agentes saborizantes se pueden agregar para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante como ácido ascórbico.
- Los polvos y los gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente de dispersión o humidificación, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Entre los ejemplos desvelados anteriormente se incluyen los agentes de dispersión o humidificación y los agentes de suspensión adecuados. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes endulzantes, saborizantes y colorantes.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como aceite de oliva o aceite de cacahuate, un aceite mineral, como parafina líquida o una mezcla de estos. Entre los agentes emulsionantes adecuados se incluyen gomas que se encuentran en la naturaleza, como goma acacia y goma tragacanto, fosfátidas que se encuentran en la naturaleza, como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como monooleato de sorbitán y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, como monooleato de polioxietileno sorbitán. La emulsión también puede contener agentes endulzantes y saborizantes. Los jarabes y los elixires se pueden formular con agentes endulzantes, como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un agente saborizante o colorante.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con las técnicas conocidas utilizando los agentes de dispersión o humidificación, y suspensión adecuados que se han mencionado en el presente documento. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o un solvente aceptable no tóxico, en forma parenteral, como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y los solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijados estériles se pueden emplear convencionalmente como un medio solvente o de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijado insípido, incluidos monoglicerídos o diglicerídos sintéticos. Además, de igual manera, se pueden utilizar ácidos grasos, como ácido oleico en la preparación de inyectables.
- La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material portador para producir una única dosificación variará según el huésped tratado y el modo de administración en particular. Por ejemplo, una formulación de liberación por tiempo pretendida para la administración oral a los seres humanos puede contener, aproximadamente, de 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material portador, que puede variar de alrededor de 5 a alrededor de 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades medibles con facilidad para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa pretendida para infusión intravenosa puede contener de alrededor de 3 a 500 µg de ingrediente activo por mililitro de solución, a fin de se pueda producir la infusión de un volumen adecuado a una tasa de alrededor de 30 ml/h.
- Entre las formulaciones adecuadas para la administración al ojo se incluyen gotas oftálmicas, donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. Preferentemente, el ingrediente activo está presente en dichas formulaciones en una concentración del 0,5 al 20 %, en mejor medida del 0,5 al 10 %, particularmente alrededor del 1,5 % p/p.
- Entre las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca se incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, por lo general, sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que

comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse como un suppositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o salicilato.

Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 µm (incluidos tamaños de partículas en un intervalo de entre 0,1 y 500 µm en incrementos como 0,5 µm, 1 µm, 30 µm, 35 µm, etc.), que se administra mediante la inhalación rápida a través de las fosas nasales o mediante la inhalación a través de la boca, a fin de llegar a los sacos alveolares. Entre las formulaciones adecuadas se incluyen soluciones acuosas o oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales y se pueden administrar junto con otros agentes terapéuticos, como compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o la profilaxis de infecciones, según se describe en el presente documento.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como formulaciones de óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del ingrediente activo, contienen los portadores que se conoce en la materia que son apropiados.

Entre las formulaciones adecuadas para la administración parenteral se incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que entregan la formulación isotónica con la sangre del destinatario pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones se presentan en envases de dosis de unidad o dosis múltiple, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en una condición secada por congelamiento (liofilizada), que solo requiere la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y las suspensiones extemporáneas para inyección se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles de los tipos previamente descritos. Las formulaciones de dosificación por unidad preferidas son las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria de unidad, como las mencionadas anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de ellas, del ingrediente activo.

Se debe comprender que, además de los ingredientes particularmente mencionados con anterioridad, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la materia, que tienen relación con el tipo de formulación en cuestión; por ejemplo, los agentes adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Los compuestos de la invención también se pueden formular para proporcionar una liberación controlada del ingrediente activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar los perfiles de farmacocinética o toxicidad del ingrediente activo. Por consiguiente, la invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulada para una liberación sostenida o controlada.

La dosis eficaz de un ingrediente activo depende, al menos, de la naturaleza de la afección que se trata, de la toxicidad, de si el compuesto se está utilizando en forma profiláctica (dosis más bajas) o contra una infección viral activa, del método de administración y de la formulación farmacéutica, y será determinada por el médico clínico utilizando estudios convencionales de aumento de dosis. Se puede esperar que la dosis eficaz sea de alrededor de 0,0001 a alrededor de 100 mg/kg del peso corporal por día; normalmente, de alrededor de 0,01 a alrededor de 10 mg/kg del peso corporal por día; más normalmente, de alrededor de 0,01 a alrededor de 5 mg/kg del peso corporal por día; más normalmente, de alrededor de 0,05 a alrededor de 0,5 mg/kg del peso corporal por día. Por ejemplo, la posible dosis diaria para un ser humano adulto de, aproximadamente, 70 kg de peso corporal variará de 1 mg a 1000 mg, preferentemente entre 5 mg y 500 mg, y puede presentarse en la forma de dosis única o dosis múltiple.

En otra realización, la presente solicitud desvela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicha fórmula, y un portador o un excipiente aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Vías de administración

Uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada para tratar la afección. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, rectal, nasal, tópica (incluidas la bucal y la sublingual), vaginal y parenteral (incluidas la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intralumbar y epidural), y vías similares. Se apreciará que la vía preferida pueda variar, por ejemplo, con la afección del destinatario. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que son biodisponibles por vía oral y pueden administrarse en dosis por vía oral.

Terapia de combinación, incluida la terapia de combinación contra el VHC

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno más agentes activos. Entre los ejemplos de combinaciones adecuadas se incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la

presente invención con uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la NS5a, inhibidores de la alfa glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de descarboxilasa de mevalonato, antagonistas del sistema renin-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonistas de la endotelina, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa

5 NS5B del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de dichas combinaciones.

Más específicamente, pueden combinarse uno o más compuestos de la presente invención con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en

- 10 1) interferones, por ejemplo, interferón recombinante (rIFN, por siglas en inglés) alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, subalina), interferón alfacón-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega Duros, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda pegilado (PEGylated IL-29) y belerofón,
- 15 2) ribavirina y sus análogos, por ejemplo, ribavirina (Rebetol, Copegus), y taribavirina (Viramidine),
- 20 3) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, por ejemplo, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 e ITMN-191 (R-7227),
- 25 4) inhibidores de la alfa glucosidasa 1, por ejemplo, celgosivir (MX-3253), Miglitol y UT-231B,
- 5) hepatoprotectores, por ejemplo, emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilina, y MitoQ,
- 6) inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, valopicitabina (NM-283) y MK-0608,
- 25 7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, filibuvir (PF-868554), ABT-333, ABT-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 y GS-9190,
- 30 8) inhibidores de la NS5A del VHC, por ejemplo, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) y BMS-790052,
- 9) agonistas de TLR-7, por ejemplo, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 y SM-360320,
- 10) inhibidores de la ciclofilina, por ejemplo, DEBIO-025, SCY-635 y NIM811,
- 11) inhibidores del IRES del VHC, por ejemplo, MCI-067,
- 35 12) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 y roxitromicina,
- 13) otros fármacos para tratar el VHC, por ejemplo, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actílón (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), oglufanida, FK-788 y VX-497 (merimepodib)
- 40 14) antagonistas de descarboxilasa de mevalonato, por ejemplo, estatinas, inhibidores de la hidroximetilglutaril-Coa (HMGCoA) sintasa (por ejemplo, himeglusina), inhibidores de la síntesis del escualeno (por ejemplo, ácido zaragózico);
- 45 15) antagonistas de los receptores de la angiotensina II, por ejemplo, losartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán;
- 16) inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, por ejemplo, captoril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, fosinopril;
- 17) otros agentes antifibróticos, por ejemplo, amilorida y
- 18) antagonistas de la endotelina, por ejemplo, bosentán y ambrisentán.

50 En otra realización, la presente solicitud desvela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicha invención, en combinación con, al menos, un agente activo adicional, y un portador o un excipiente aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En otra realización, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico de combinación con dos o más agentes terapéuticos en una forma de dosificación unitaria. Por ende, también es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más agentes activos en una forma de dosificación unitaria.

55 La terapia de combinación puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra en forma secuencial, la combinación puede realizarse en dos o más administraciones.

60 La coadministración de un compuesto de la invención con uno o más agentes activos, por lo general, se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más agentes activos, de modo que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y uno o más agentes activos estén presentes en el cuerpo del paciente.

La coadministración incluye la administración de dosificaciones de unidad de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosificaciones de unidad de uno o más agentes activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención a segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes activos. Por ejemplo, primero puede administrarse una dosis de unidad de un compuesto de la invención, seguida de la administración de una dosis de unidad de uno o más agentes activos a los segundos o minutos. Alternativamente, primero puede administrarse una dosis de unidad de uno o más agentes activos, seguida de la administración de una dosis de unidad de un compuesto de la invención a los segundos o minutos. En algunos casos, es aconsejable administrar primero una dosis de unidad de un compuesto de la invención, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, de entre 1 y 12 horas), de la administración de una dosis de unidad de uno o más agentes activos. En otros casos, es aconsejable administrar primero una dosis de unidad de uno o más agentes activos, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, de entre 1 y 12 horas), de la administración de una dosis de unidad de un compuesto de la invención.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y un "efecto sinérgico", es decir, el efecto que se logra cuando los ingredientes activos que se usaron juntos son superiores a la suma de los efectos causados por el uso de los compuestos en forma separada. Un efecto sinérgico puede lograrse cuando los ingredientes activos son: (1) coformulados y administrados o suministrados en forma simultánea en una formulación combinada; (2) suministrados por alternación o en paralelo como formulaciones separadas o (3) por algún otro régimen. Cuando se suministran en una terapia de alternación, puede lograrse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o se suministran en forma secuencial, por ejemplo, en comprimidos separados, píldoras o cápsulas, o por diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternación, se administra una dosificación eficaz de cada ingrediente activo en forma secuencial, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, las dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos se administran juntas.

Como se apreciará por los expertos en la materia, al momento de tratar una infección viral como el VHC, dicho tratamiento puede caracterizarse en diversas maneras y medirse por diversos puntos cronológicos. El alcance de la presente invención pretende abarcar todas estas caracterizaciones.

Ejemplos de síntesis

Se usan determinadas abreviaturas y acrónimos para describir los detalles experimentales. Aunque un experto en la materia comprendería la mayoría de éstas, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

30 Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

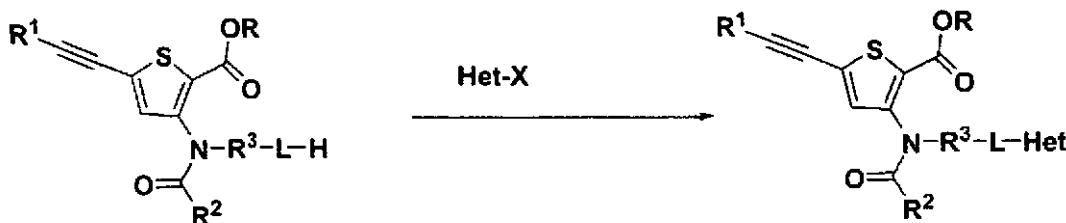
Abreviaturas	Significado
Ac ₂ O	anhídrido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	Bencilo
BnBr	Bromuro de bencilo
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	cloruro de benzoilo
CDI	carbonil diimidazol
DABCO	1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano
DBN	1,5-diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBU	1,5-diazabiciclo[5,4,0]undec-5-eno
DCA	Dicloroacetamida
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCI	Cloruro de dimetoxitritilo
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMTr	4, 4'-dimetoxitritilo
DMF	Dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
ESI	Ionización por electronebulización
HMDS	Hexametildisilazano
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
LDA	diisopropilamida de litio
LRMS	Espectrometría de masas de baja resolución
MCPBA	Ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	metanol
MMTC	cloruro de mono metoxitritilo

m/z o m/e	Proporción masa a carga
MH+	masa más 1
MH-	masa menos 1
MsOH	Ácido metanosulfónico
EM o em	Espectro de masas
NBS	N-bromosuccinimida
Ph	Fenilo
ta o t.a.	temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TMSCl	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
TMSOTf	(trimetilsilil)trifluorometilsulfonato
TEA	triethylamina
TBA	tributílamina
TBAP	pirofosfato de tributilamonio
TBSCI	cloruro de t-butildimetilsililo
TEAB	bicarbonato de triethylamonio
TFA	Ácido trifluoroacético
TLC o tlc	cromatografía de capa fina
Tr	Trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoilo
Turbo Grignard	mezcla 1:1 de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio
δ	Partes por millón campo abajo a partir de tetrametilsilano

Esquemas generales

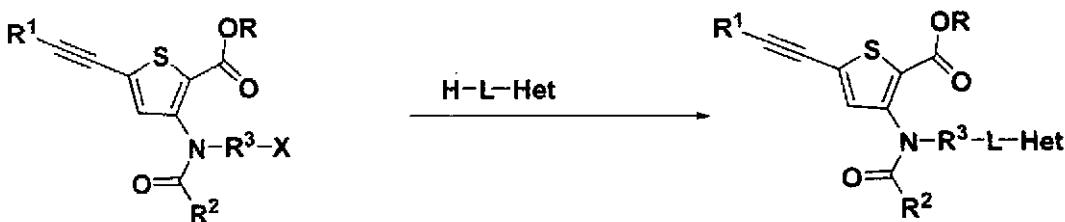
Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por varias rutas con etapas clave de formación de enlaces como se indica en los Esquemas A-C, en los que el sustituyente de carboxilato R indica un grupo protector, tal como un alquil éster (cuando sea necesario), o el ácido libre en sí mismo. Se retiran convenientemente grupos protectores de alquil éster por saponificación con un hidróxido de metal alcalino en un disolvente prótico, tal como agua o un alcohol, y puede facilitarse mediante el uso de mezclas de disolventes etéreos y/o calentamiento. Como alternativa, pueden retirarse por desalquilación a través de calentamiento con un haluro de metal alcalino en un disolvente aprótico. Como se apreciará, pueden modificarse sustituyentes den Het después de otras etapas de formación de otros enlaces con, por ejemplo, N-oxidación con un oxidante típico, tal como ácido

- 5 metacloroperbenzoico en un disolvente, tal como diclorometano, O-desalquilación a través de tratamiento con un reactivo, tal como tribromuro de boro en un disolvente, tal como diclorometano, o hidrólisis.
- 10

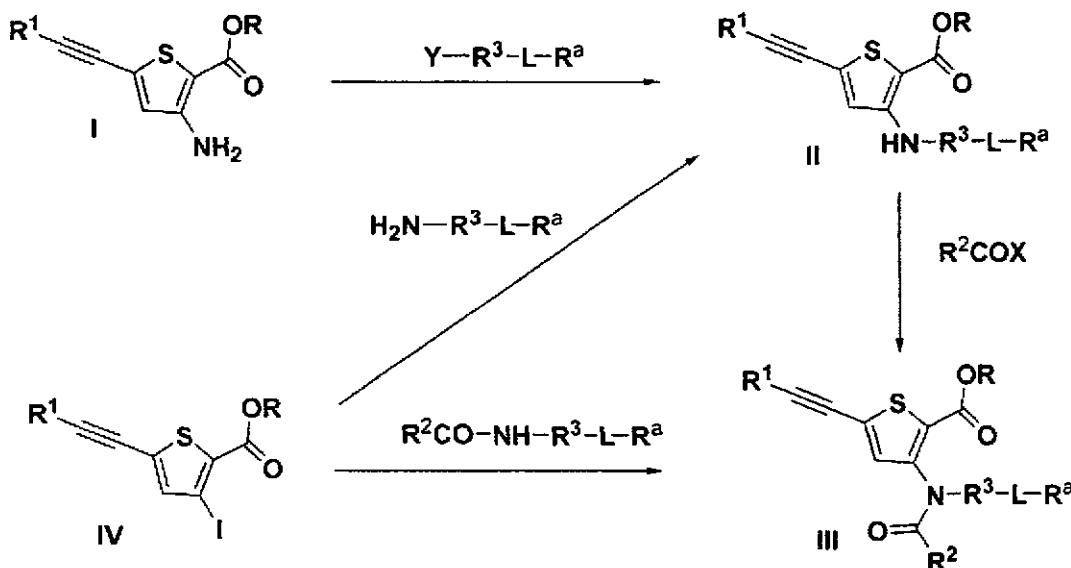
Esquema A

El enlace entre L y Het puede formarse por desplazamiento de x en Het, en el que x es un grupo saliente, tal como un resto haluro, sulfonato o fosfato. La reacción se realiza convenientemente por desprotonación de L-H con una base, tal como hidruro sódico o hexametildisilazida potásica, o se facilita por la presencia de una amina terciaria; ésta puede realizarse en diversos disolventes, tales como THF, dioxano, diclorometano, NMP, DMF o DMSO y puede acelerarse por calentamiento.

- 15

Esquema B

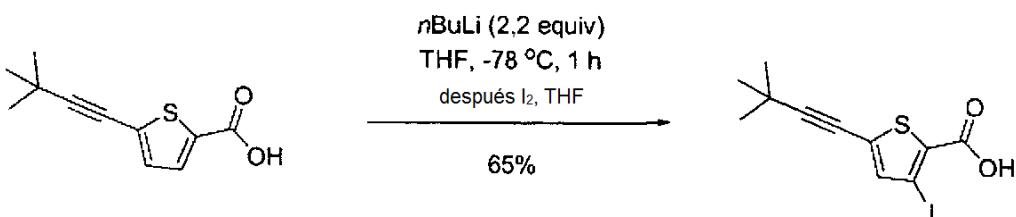
El enlace entre R^3 y L puede formarse por desplazamiento nucleófilo de un grupo saliente x en R^3 . El grupo saliente puede variar ampliamente e incluye, pero sin limitación, restos haluro, carboxilato, sulfinato, sulfonato o fosfato, y puede generarse *in situ* a partir del alcohol correspondiente a través de tratamiento con reactivos, tales como azodicarboxilatos de dialquilo. La reacción también puede facilitarse por desprotonación de $Het-L-H$ con una base, tal como hidruro sódico o hexametildisilazida potásica, o se facilita por la presencia de una amina terciaria; ésta puede realizarse en diversos disolventes, tales como THF, dioxano, diclorometano, NMP, DMF o DMSO y puede acelerarse por calentamiento.

Esquema C

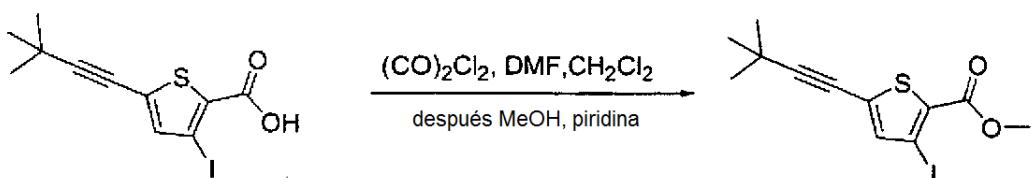
- 10 El material de partida en el Esquema A puede sintetizarse como se representa en el Esquema C. Los 3-amino-2-iodotiofenos sustituidos II pueden generarse por aminación reductora de $Y-R^3-L-R$ (en la que Y indica un aldehído o cetona y R y R^a representan grupos protectores opcionales), o por alquilación directa (en la que Y indica un grupo saliente, tal como un resto haluro, sulfinato, sulfonato o fosfato) del 3-amino-2-iodotiofeno I (véase solicitud de patente WO2008/58393). En el último caso, la alquilación puede facilitarse por desprotonación de la amina con una base, tal como hidruro sódico o hexametildisilazida potásica, y puede realizarse en diversos disolventes, tales como THF, dioxano, diclorometano, NMP, DMF o DMSO y puede acelerarse por calentamiento. En casos en los que R^3 es aromático, la reacción puede catalizarse con Pd (J. Org. Chem., 2000, 65, 1158-1174). Como alternativa, II puede generarse por acoplamiento de una amina con un 3-yodotiofeno IV catalizado con Pd (J. Org. Chem., 2000, 65, 1158-1174). La amina II se convierte en la amida III por acilación con un derivado de ácido carboxílico, tal como un cloruro de acilo cloruro o anhídrido, en presencia de una base, tal como piridina o una amina terciaria en un disolvente inerte, tal como diclorometano. Como alternativa, IV puede convertirse en III directamente por amidación catalizada por Cu (J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 7421-7428).
- 15
- 20

El material de partida para el Esquema B puede generarse de una manera análoga, generándose el grupo saliente X en una etapa final por procedimientos adicionales a partir del alcohol precursor.

- 25 La síntesis del yodotiofeno IV se ilustra a continuación para el caso en el que $R^1 = tBu$, y otras variantes pueden sintetizarse de una manera análoga:

Esquema D

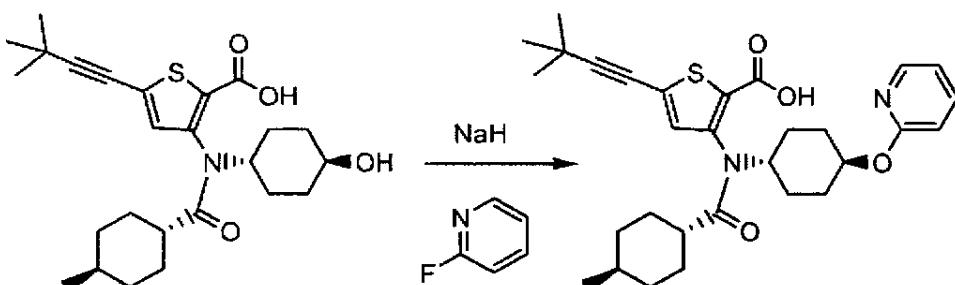
A una solución de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (6,2 g, 30 mmol; véase solicitud de patente US5861421) en THF (100 ml) se le añadió una solución de *n*BuLi (2,0 M en pentano, 33 ml, 66 mmol) mediante un embudo de adición a -78 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Una solución de I_2 (7,7 g, 30 mmol) en THF (100 ml) se añadió lentamente (aprox. 15 min) al matraz. Después de 10 min más, la reacción se interrumpió con HCl 1 N (50 ml) y se calentó a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en éter (500 ml). La solución orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ 1 M (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodotiofeno-2-carboxílico (5,9 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

Esquema E

A una solución de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodotiofeno-2-carboxílico (1,0 g, 3,0 mmol) y DMF (20 μ l) en diclorometano seco (10 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (508 μ l, 6,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 90 min, la reacción se concentró al vacío para retirar los volátiles. El residuo se disolvió en piridina (5 ml) y metanol (5 ml) y se agitó durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre éter (150 ml) y una solución saturada de NH_4Cl (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NH_4Cl (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de concentración al vacío, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado (835 mg, 80 %).

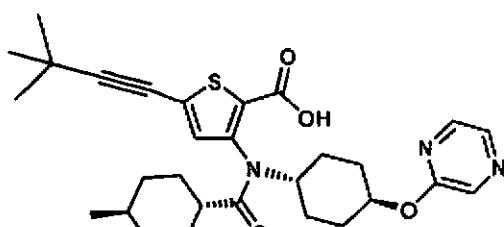
Compuestos experimentales

20 Ejemplo 1 - Compuesto 1: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[*trans*-4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-amino)-tiofeno-2-carboxílico

Esquema 1**Compuesto 1**

Una mezcla de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (78 mg, 0,175 mmol) y 2-fluoropiridina (145 µl, 1,68 mmol) en DMF (0,6 ml) se trató con hidruro sódico (67 mg, 1,68 mmol, dispersión al 60 % en aceite) en dos o tres porciones. La mezcla en dos o tres porciones y se cerró herméticamente y se calentó con microondas a 100 °C durante 30 min. Después de un periodo de refrigeración, se añadió acetato de etilo (2-3 ml) y la mezcla se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico (solución acuosa al 10 %, 2-3 ml). Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC (columna Gemini, acetonitrilo al 35 %:agua, 2 min, acetonitrilo al 35-50 %:agua, 2 min, acetonitrilo al 50-95 %:agua 13 min, ambos disolventes contenían ácido trifluoroacético al 0,1 %). Esto dio como resultado 65 mg (rendimiento del 58 %) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (sal TFA): EM (m/z): 520,9 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 4,61 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

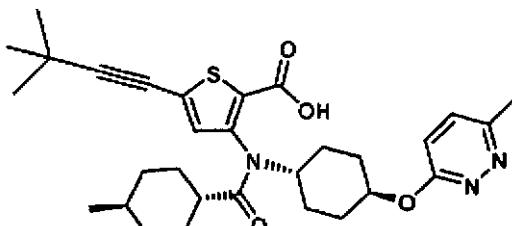
Ejemplo 2 - Compuesto 2: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[*trans*-4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 2

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 2-cloro-pirazina en lugar de 2-fluoropiridina. También, se utilizó chromatografía sobre gel de sílice (EtOH al 1 %:diclorometano 2 min, EtOH al 1-8 %:diclorometano, 12 min, 30 ml/min, columna de sílice de 12 g) en lugar de HPLC para purificación: EM (m/z): 522,1 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 5,04 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

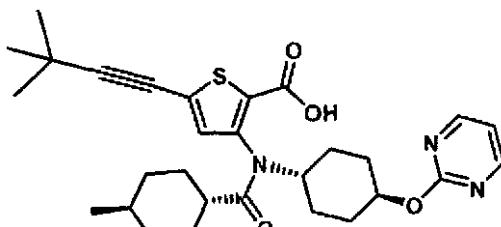
Ejemplo 3 - Compuesto 3: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[*trans*-4-(6-metilpiridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 3

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 3-cloro-6-metil-piridazina en lugar de 2-fluoropiridina: EM (m/z): 536,1 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 3,73 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

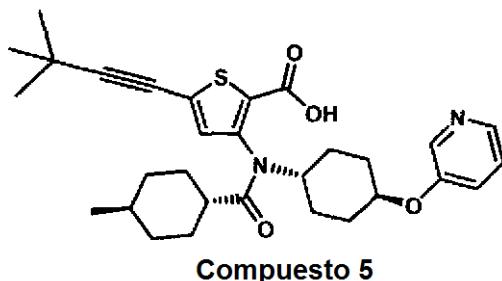
Ejemplo 4 - Compuesto 4: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[*trans*-4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 4

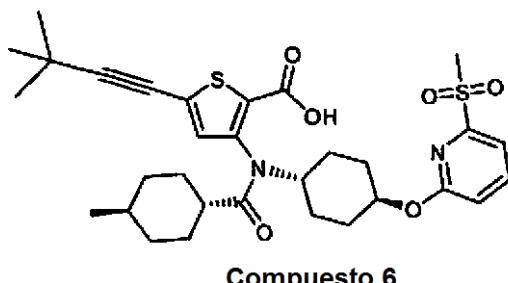
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 2-cloro-pirimidina en lugar de 2-fluoropiridina: EM (m/z): 522,0 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 4,82 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

- 5 Ejemplo 5 - Compuesto 5: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{{[trans-4-metil-ciclohexanocarbonil]-[trans-4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico}



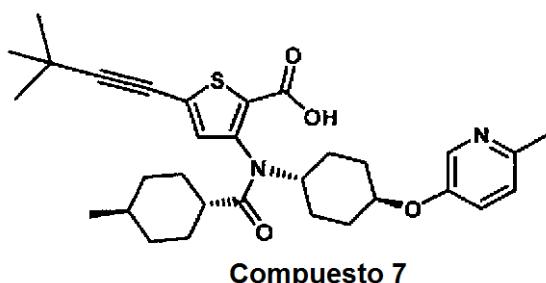
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 3-fluoropiridina en lugar de 2-fluoropiridina: EM (m/z): 520,9 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 3,54 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

- 10 Ejemplo 6 - Compuesto 6: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{{[trans-4-(6-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-[trans-4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico}



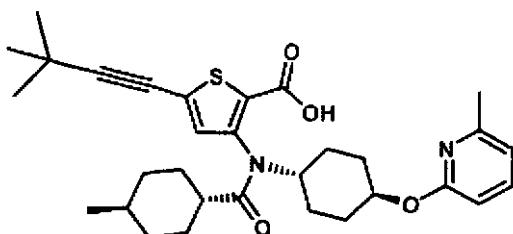
- 15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 2-cloro-6-metanosulfonil-piridina en lugar de 2-fluoropiridina: EM (m/z): 598,9 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 4,79 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

- Ejemplo 7 - Compuesto 7: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[trans-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-ciclohexil]-amino)-tiofeno-2-carboxílico



- 20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 5-fluoro-2-metil-piridina en lugar de 2-fluoropiridina: EM (m/z): 534,9 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 4,40 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

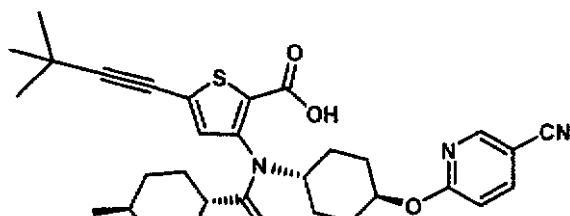
Ejemplo 8 - Compuesto 8: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[*trans*-4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 8

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 2-cloro-6-metil-piridina en lugar de 2-fluoro-piridina: EM (m/z): 534,8 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 4,05 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

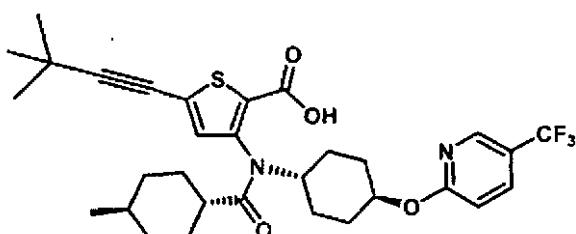
Ejemplo 9 - Compuesto 9: Ácido 3-[(*trans*-4-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-ciclohexil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 9

- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 6-cloro-nicotinonitrilo en lugar de 2-fluoro-piridina: EM (m/z): 545,9 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 5,17 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

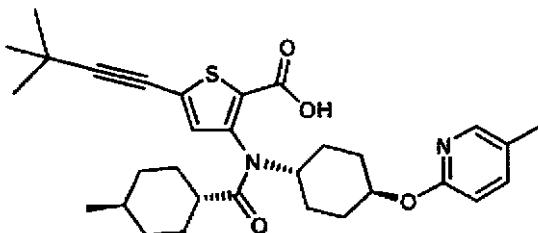
Ejemplo 10 - Compuesto 10: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[*trans*-4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 10

- 15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 2-cloro-5-trifluorometil-piridina en lugar de 2-fluoro-piridina: EM (m/z): 588,8 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 5,55 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

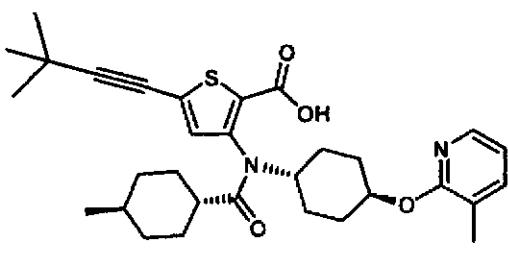
Ejemplo 11 - Compuesto 11: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[*trans*-4-(5-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 11

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 2-cloro-5-metil-piridina en lugar de 2-fluoro-piridina: EM (m/z): 534,8 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 4,44 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

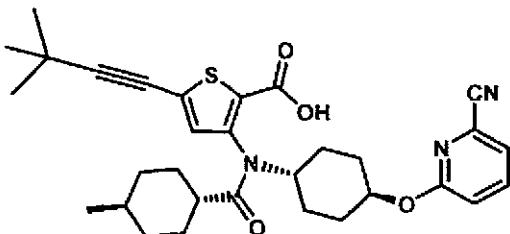
Ejemplo 12 - Compuesto 12: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[*trans*-4-(3-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 12

- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 2-cloro-3-metil-piridina en lugar de 2-fluoro-piridina: EM (m/z): 534,9 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 5,28 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 13 - Compuesto 13: Ácido 3-[(*trans*-4-(6-ciano-piridin-2-iloxi)-ciclohexil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico

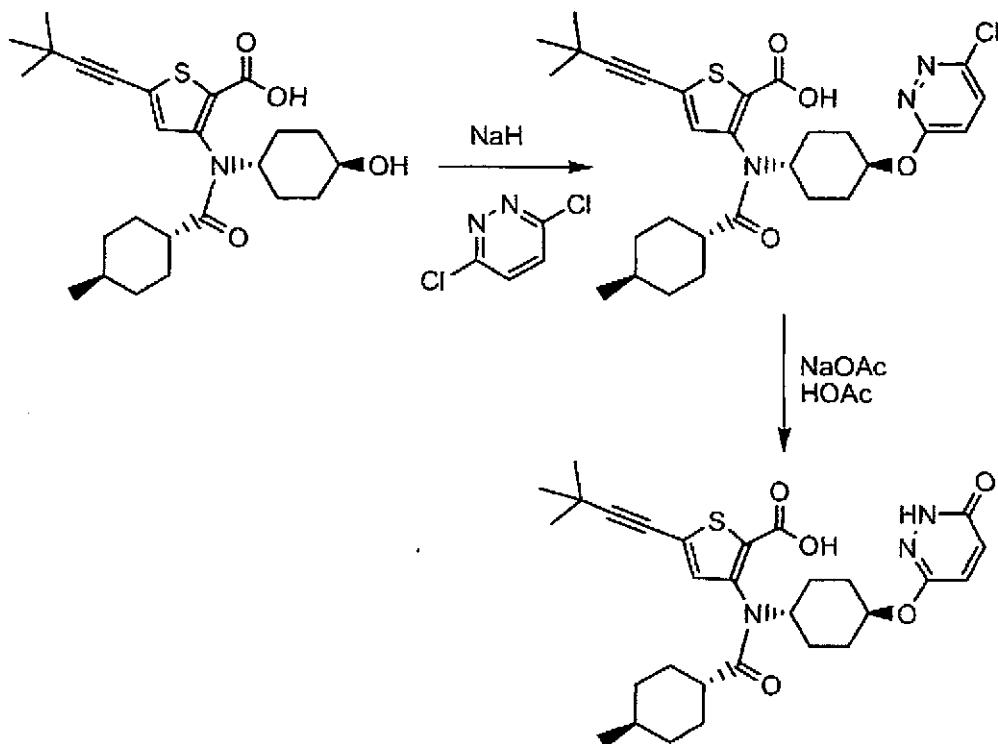


Compuesto 13

- 15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 6-cloro-piridin-2-carbonitrilo en lugar de 2-fluoro-piridina: EM (m/z): 545,9 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 5,17 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 14 - Compuesto 14: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[*trans*-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico

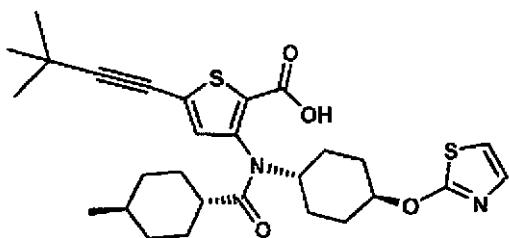
Esquema 2



Compuesto 14

- 5 Una mezcla de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-(i*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (53 mg, 0,12 mmol) y 3,6-dicloropiridazina (86 mg, 0,58 mmol) en DMF (0,5 ml) se trató con hidruro sódico (58 mg, 1,4 mmol, dispersión al 60 % en aceite) en dos porciones. La mezcla se agitó hasta que disminuyó el burbujeo, se cerró herméticamente y se calentó con microondas a 100 °C durante 30 min. Despues de un periodo de refrigeración, se añadió acetato de etilo (2-3 ml) y la mezcla se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico (solución acuosa al 10 %, 2-3 ml). Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se pasó a través de un lecho de sílice (eluyente de MeOH al 10 %:DCM) y se concentró para producir 69 mg de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[*trans*-4-(6-cloro-piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico en forma de un aceite de color negro que se llevó hacia adelante sin purificación adicional.
- 10 Una muestra en bruto de ácido (3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[*trans*-4-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (69 mg) se disolvió en ácido acético (1 ml) y se trató con acetato sódico (36 mg). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 horas y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se neutralizó mediante la adición de hidróxido sódico acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC (columna Gemini; acetonitrilo al 25 %:agua, 2 min; acetonitrilo al 25-100 %:agua, 16 min; acetonitrilo al 100 %, 3 min; conteniendo ambos disolventes ácido trifluoroacético al 0,1 %). Esto dio como resultado 14 mg (rendimiento del 19 % en 2 etapas) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (sal TFA): EM (m/z): 537,9 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 4,31 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).
- 20

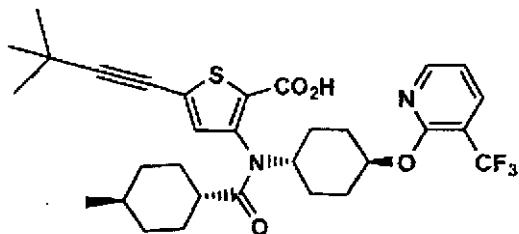
Ejemplo 15 - Compuesto 15: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[trans-4-(tiazol-2-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 15

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 2-cloro-tiazol en lugar de 2-fluoropiridina: EM (m/z): 526,9 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 5,08 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

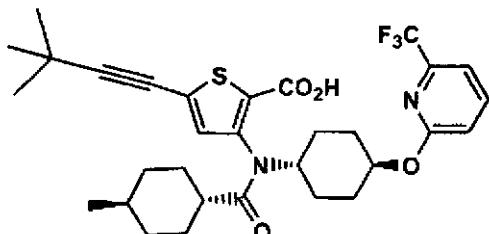
Ejemplo 16 - Compuesto 16: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[trans-4-(3-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 16

- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 2-bromo-3-trifluorometil-piridina en lugar de 2-fluoropiridina: EM (m/z): 588,8 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 5,47 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

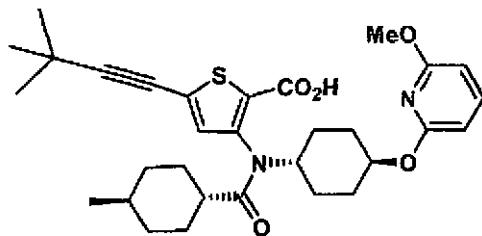
Ejemplo 17 - Compuesto 17: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[trans-4-(6-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 17

- 15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 2-cloro-6-trifluorometil-piridina en lugar de 2-fluoropiridina: EM (m/z): 588,9 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 5,45 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

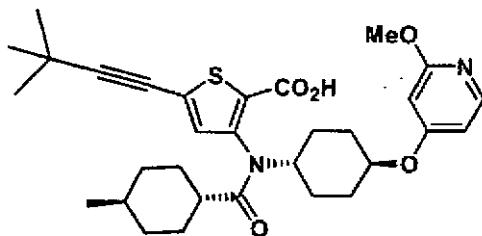
Ejemplo 18 - Compuesto 18: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[(trans-4-(6-metoxi-piridin-2-iloxi)-ciclohexil)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 18

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 2-cloro-6-metoxi-piridina en lugar de 2-fluoro-piridina: EM (m/z): 550,9 [$\text{M}-\text{H}^-$]; tiempo de retención de HPCL: 5,29 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

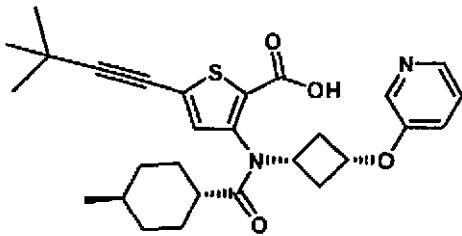
Ejemplo 19 - Compuesto 19: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[(trans-4-(2-metoxi-piridin-4-iloxi)-ciclohexil)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico



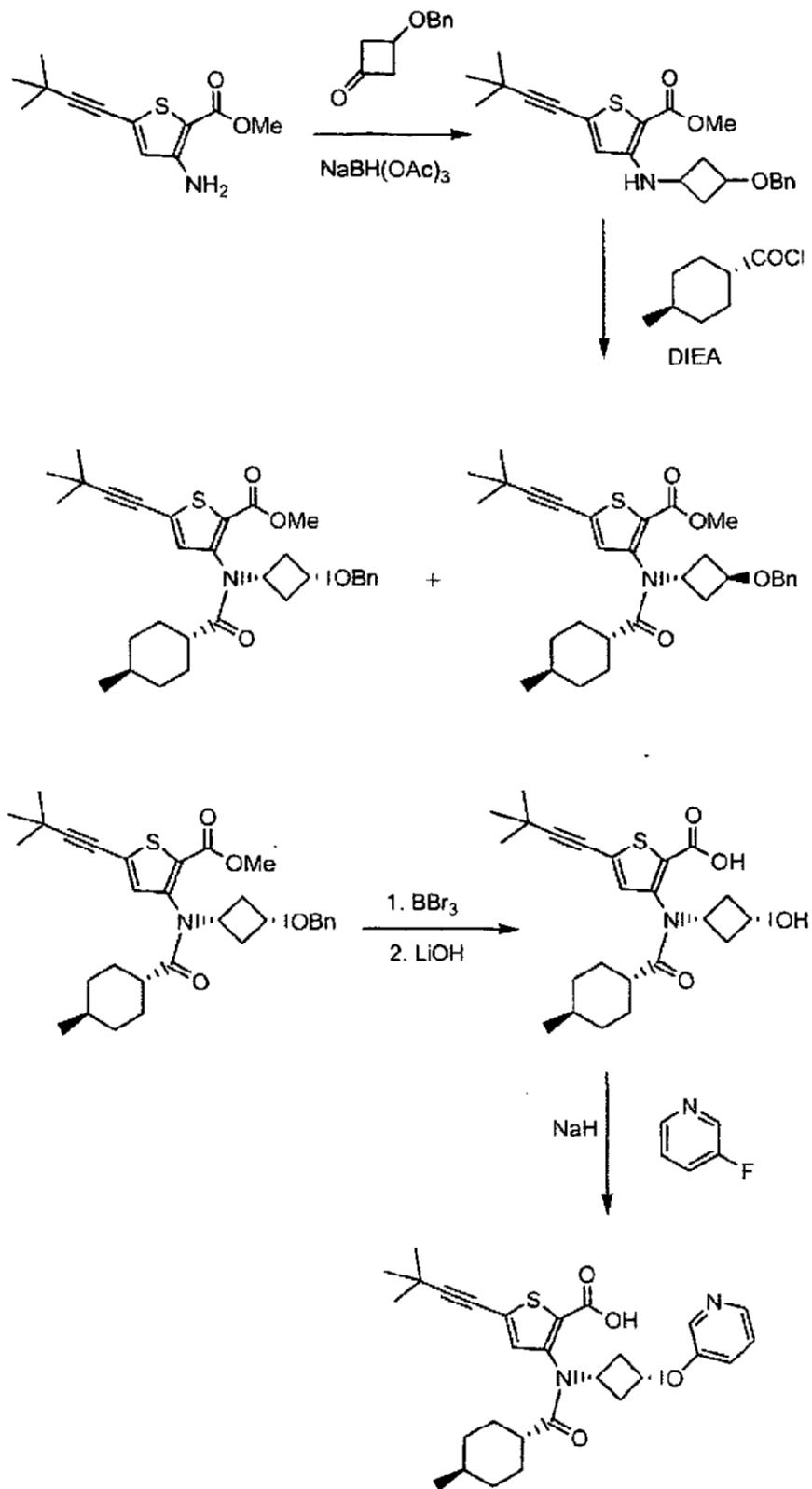
Compuesto 19

- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 4-cloro-2-metoxi-piridina en lugar de 2-fluoro-piridina: EM (m/z): 550,9 [$\text{M}-\text{H}^-$]; tiempo de retención de HPCL: 3,75 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 20 - Compuesto 20: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[cis-3-(piridin-3-iloxi)-ciclobutil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 20

Esquema 3

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-amino-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico, sal clorhidrato (750 mg, 2,74 mmol) y 3-benciloxi-ciclobutanona (2,5 g, 14,3 mmol) en DCM (40 ml) se trató en porciones con triacetoxiborohidruro sódico (3,34 g, 15,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-10 %:hexanos). Esto dio como resultado 1,26 g (rendimiento cuant.) de éster metílico del ácido 3-(3-benciloxi-ciclobutilamino)-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico en forma de una mezcla de isómero *cis* y *trans*.

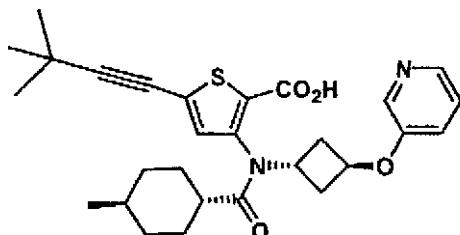
Una mezcla de éster metílico del ácido 3-(3-benciloxi-ciclobutilamino)-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (1,26 g, 3,17 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,4 ml, 13,8 mmol) en DCE (8 ml) se trató con cloruro de *trans*-4-metil-ciclohexanocarbonilo y se calentó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 %:hexanos). Esto dio como resultado 590 mg (rendimiento del 36 %) de isómero *cis*-ciclobutilo (éster metílico del ácido *cis*-3-[(3-benciloxi-ciclobutilo)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico) y 230 mg (rendimiento del 14 %) del isómero *trans*-ciclobutilo (éster metílico del ácido *trans*-3-[(3-benciloxi-ciclobutilo)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico).

Se trató éster metílico del ácido 3-[(*cis*-3-benciloxi-ciclobutilo)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (290 mg, 0,55 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C con tribromuro de boro (0,85 ml, solución 1,0 M en DCM). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y se inactivó con la adición de gel de sílice. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %:hexanos). Esto dio como resultado 210 mg (rendimiento del 88 %) de éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*cis*-3-hidroxi-ciclobutilo)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico.

Se trató éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*cis*-3-hidroxi-ciclobutilo)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tioden-2-carboxílico (400 mg, 0,93 mmol) en una mezcla 3:2:1 de THF:MeOH:agua (20 ml) con hidróxido de litio (4,5 ml, solución acuosa 1,0 M) y se calentó a 60 °C durante 2 horas. Los volátiles orgánicos se evaporaron a presión reducida y la solución restante se acidificó con HCl al 10 % (ac.). Un precipitado de color blanco se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó para proporcionar 290 mg (rendimiento del 74 %) de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*cis*-3-hidroxi-ciclobutilo)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico en forma de un polvo de color blanco. EM (m/z): 415,8 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 4,10 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*cis*-3-hidroxi-ciclobutilo)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico y 3-fluoro-piridina en lugar de 2-fluoro-piridina: EM (m/z): 492,8 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 3,44 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

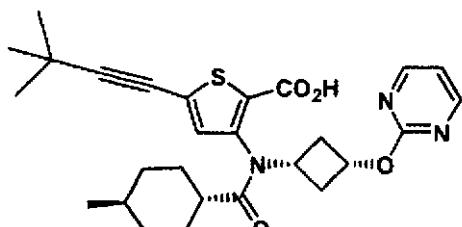
Ejemplo 21 - Compuesto 21: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[*trans*-3-(piridin-3-iloxi)-ciclobutil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 21

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 20, usando éster metílico del ácido 3-[(*trans*-3-benciloxi-ciclobutilo)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico en lugar de éster metílico del ácido 3-[(*cis*-3-benciloxi-ciclobutilo)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico: EM (m/z): 492,8 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 3,45 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

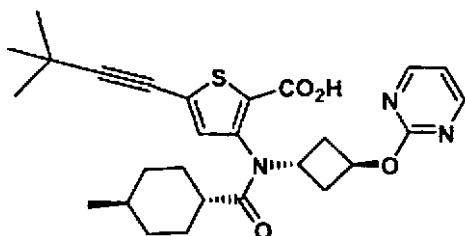
Ejemplo 22 - Compuesto 22: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[cis-3-(pirimidin-2-iloxi)-ciclobutil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 22

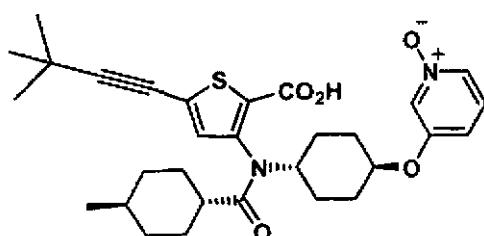
- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 20, usando 2-cloro-pirimidina en lugar de 3-fluoro-pirimidina: EM (m/z): 493,8 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 3,52 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 23 - Compuesto 23: Ácido 5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-3-f(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[trans-3-(pirimidin-2-iloxi)-ciclobutil]-amino)-tiofeno-2-carboxílico



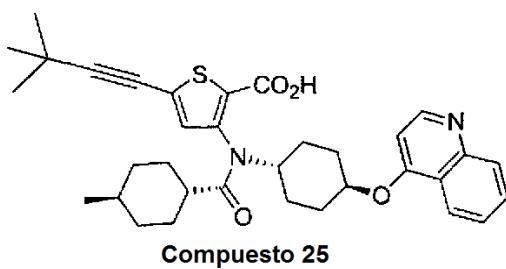
Compuesto 23

- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 20, usando éster metílico del ácido 3-[*(trans*-3-benciloxi-ciclobutil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico en lugar de éster metílico del ácido 3-[*(cis*-3-benciloxi-ciclobutil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico y 2-cloro-pirimidina en lugar de 3-fluoro-pirimidina: EM (m/z): 493,8 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPCL: 3,53 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).
- 15 Ejemplo 24 - Compuesto 24: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[trans-4-(1-oxi-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-amino)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 24

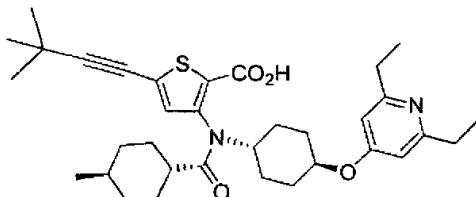
Ejemplo 25 - Compuesto 25: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(quinolin-4-iloxi)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 25

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 4-cloroquinolina en lugar de 2-fluoropiridina: EM (m/z): 572,8 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 3,66 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %)

Ejemplo 26 - Compuesto 26: Ácido 3-[[4-(2,6-dietil-piridin-4-iloxi)-ciclohexil]-[4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico

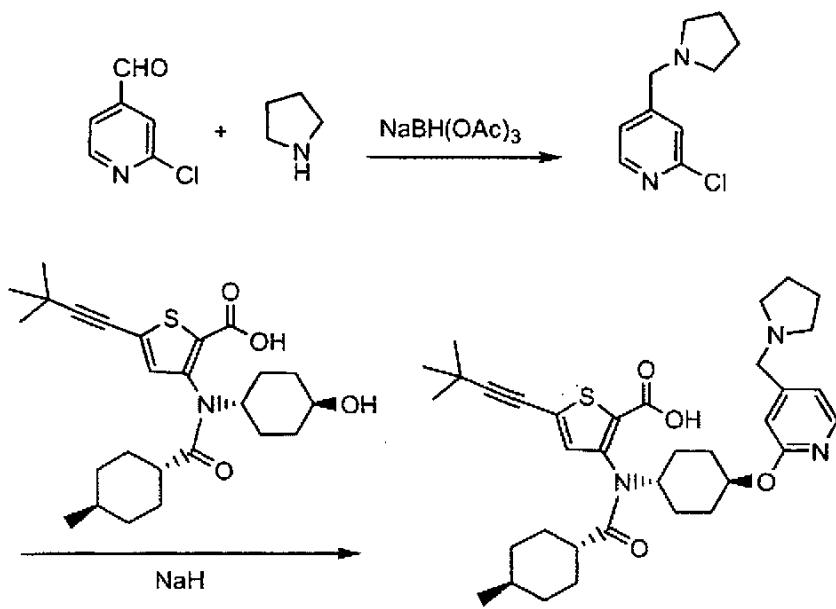


Compuesto 26

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 4-cloroquinolina en lugar de 2-fluoropiridina: EM (m/z): 578,0 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 3,72 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %)

Ejemplo 27 - Compuesto 27: 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[trans-4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico

Esquema 4

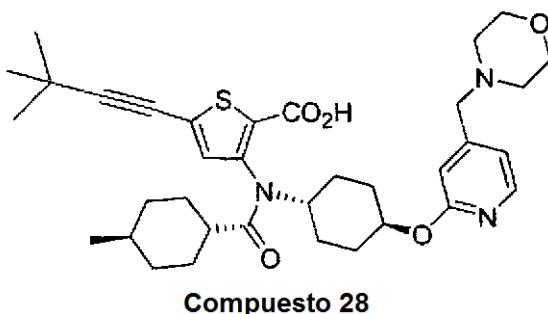


Compuesto 27

La mezcla de 2-cloro-piridin-4-carbaldehído y (300 mg, 2,12 mmol) y pirrolidina (0,19 ml, 2,12 mmol) en DCM (10 ml) se trató con ácido acético (0,25 ml, 4,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadió NaBH(OAc)₃ (899 mg, 4,24 mmol). Después de agitar durante una noche, la reacción se lavó con NaHCO₃ sat. y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna con MeOH/DCM (0-10 %) y se concentró dar 120 mg de 2-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina en forma de un aceite transparente.

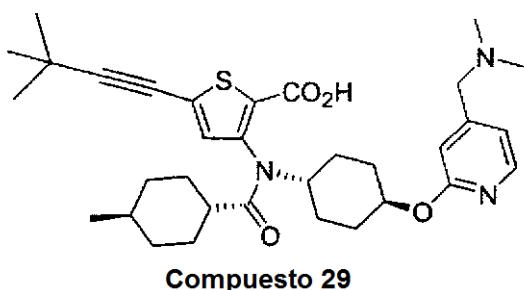
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 1, usando 2-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina en lugar de 2-fluoro-piridina: EM (m/z): 606,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 3,64 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 28 - Compuesto 28: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 27, usando 4-(2-cloro-piridin-4-ilmetil) morfolina (preparada a partir de 2-cloro-piridin-4-carbaldehído y morfolina) en lugar de 2-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina: EM (m/z): 622,0 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 3,59 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

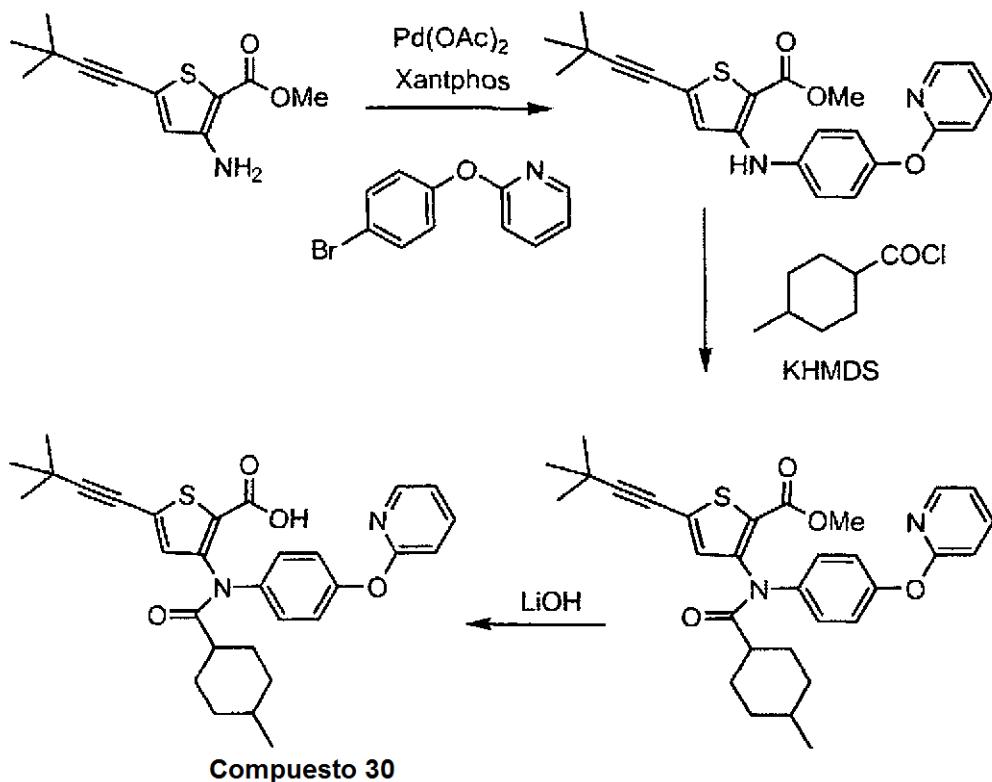
Ejemplo 29 - Compuesto 29: Ácido 3{[4-(dimetilaminometil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-[4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino}-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 27, usando (2-cloro-piridin-4-ilmetil)dimetilamina (preparada a partir de 2-cloro-piridin-4-carbaldehído y dimetilamina) en lugar de 2-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina: EM (m/z): 580,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 3,57 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 30 - Compuesto 30: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(piridin-2-iloxi)-fenil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico

Esquema 5

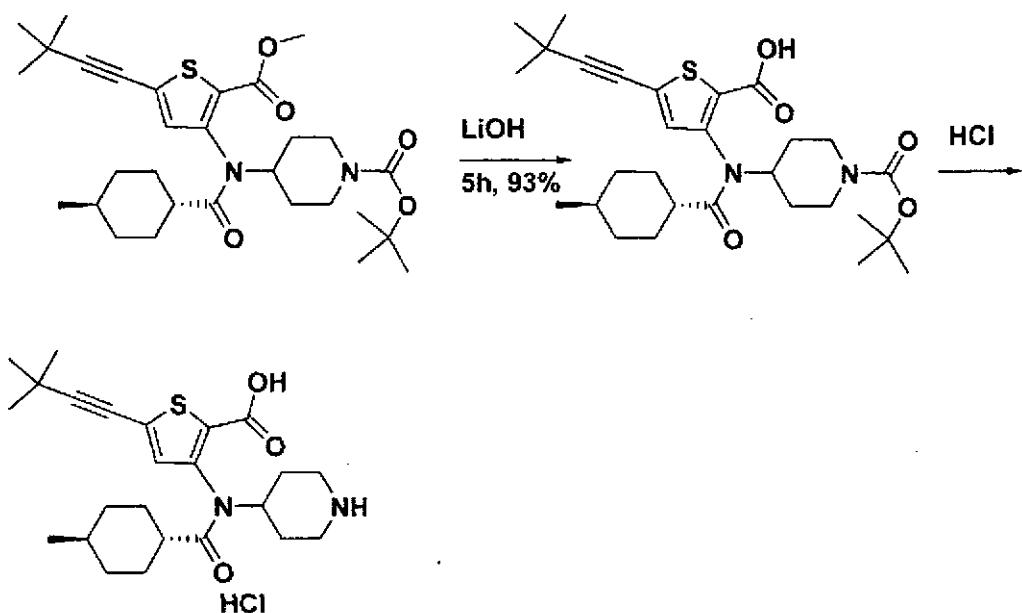


- 5 Una mezcla de éster metílico del ácido 3-amino-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (0,200 g, 0,843 mmol), acetato de paladio (0,019 g, 0,084 mmol), Xantphos (0,058 g, 0,101 mmol), carbonato de cesio (0,767 g, 2,36 mmol) y 2-(4-bromo-fenoxy)-piridina (0,252 g, 1,01 mmol) en tolueno (3 ml) se calentó por microondas a 110 °C durante 45 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una capa de Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[4-(piridin-2-iloxi)-fenilamino]-tiofeno-2-carboxílico con un rendimiento del 66 %.
- 10 A una solución enfriada (0 °C) en THF (5 ml) de éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[4-(piridin-2-iloxi)-fenilamino]-tiofeno-2-carboxílico (0,225 g, 0,55 mmol) se le añadió en primer lugar KHMDS (0,66 mmol, 0,5 M en tolueno), seguido de cloruro *trans*-4-metil-ciclohexanocarbonilo puro (0,132 g, 0,825 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se detuvo con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(piridin-2-iloxi)-fenil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico con un rendimiento del 60 %.
- 15 Se trató éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(piridin-2-iloxi)-fenil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico (174 mg, 0,33 mmol) en una mezcla 3:2:1 de THF:MeOH:agua (5 ml) con hidróxido de litio monohidrato (0,69 g, 1,65 mmol) y se calentó a 60 °C durante 1 hora. Los volátiles orgánicos se evaporaron a presión reducida y el material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento del 70 %. EM (m/z): 517,0 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 4,90 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).
- 20 Los equipos de HPLC/espectrómetro de masas usados para analizar los Ejemplos 31-77, a menos que se indique otra cosa, fueron:
- 25 CL: HPLC Thermo Electron Surveyor
EM: Espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX
Columna: Phenomenex Polar RP 30 mm x 4,6 mm

Disolventes: Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %, Agua con ácido fórmico al 0,1 %.

Procedimiento A

Esquema 6



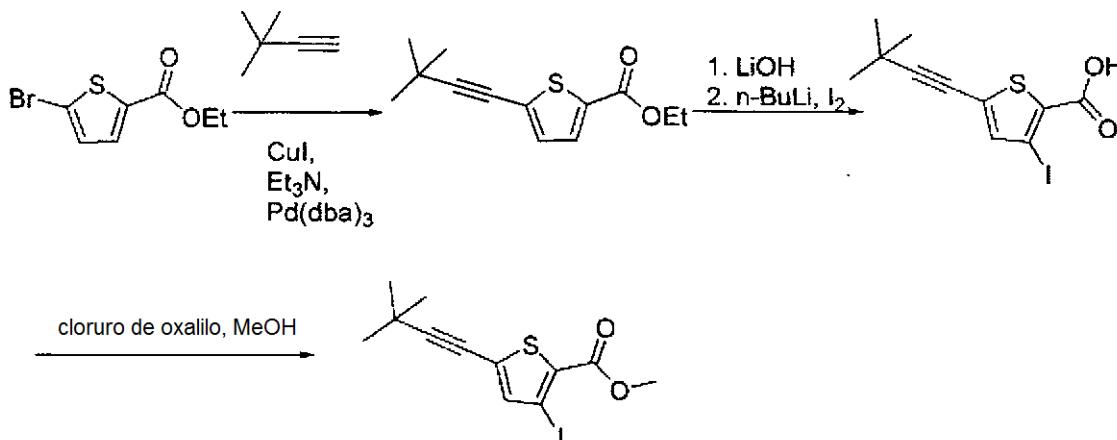
- 5 Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 4-[[5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-2-metoxicarbonil-tiofen-3-il]-*(4-trans*-metilciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (1,5 g, 2,73 mmol) en ACN (10 ml). A la solución se le añadió una solución de hidróxido de litio (253 mg, 11,01 mmol) en agua (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se había completado según se determinó por CL/EM. El pH se ajustó a 5 con HCl 1 N en agua. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se recuperó éster *terc*-butílico del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-*(4-trans*-metilciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (1,35 g, 93 %) se recuperó en forma de un sólido de color blanco.
- 10 Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 4-[[2-carboxi-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-*(4-trans*-metilciclohexanocarbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (1,35 g, 2,53 mmol) en HCl 4 N en dioxano (6 ml, 24 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se encontró que se había completado según se determinó por CL/EM. La reacción se concentró a presión reducida para dar la sal HCl del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[*(4-trans*-metilciclohexanocarbonil)-piperidin-4-il-amino]-tiofeno-2-carboxílico.
- 15

Procedimiento B

Se sintetizó ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-*trans*-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofeno-2-carboxílico como se indica a continuación:

a) Síntesis de éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico

Esquema 8



5

Una mezcla de éster etílico del ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico (7 g, 30 mmol), yoduro de cobre (1,2 g, 6 mmol), trietilamina (20 ml) en DMF (100 ml) se desgasificó en un frasco a presión de 350 ml. Después, se añadieron tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (2,1 g, 3 mmol) y 3,3-dimetil-but-1-ino (18,3 ml, 150 mmol) y se calentó a 80 grados durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se lavó con acetato de etilo. La solución se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua. Después del secado y la concentración, el residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 6,9 g (95 %) de éster etílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo.

10

A una solución de éster etílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (6,9 g) en THF (100 ml) se le añadió LiOH (1,5 N, 100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se acidificó la reacción con HCl a pH = 2 y después los volátiles se retiraron al vacío. El sólido de color beige resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó durante una noche para dar 6,2 g de producto que se usó sin purificación adicional.

15

A una solución de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (6,2 g, 30 mmol; véase solicitud de patente US5861421) en THF (100 ml) se le añadió una solución de nBuLi (2,0 M en pentano, 33 ml, 66 mmol) mediante un embudo de adición a -78 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió lentamente una solución de I₂ (7,7 g, 30 mmol) en THF (100 ml) (aprox. 15 min) al matraz. Después de 10 min más, la reacción se interrumpió con HCl 1 N (50 ml) y se calentó a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en éter (500 ml). La solución orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ 1 M (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodotiofeno-2-carboxílico (5,9 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

20

A una solución de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico (1,0 g, 3,0 mmol) y DMF (20 µl) en diclorometano seco (10 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (508 µl, 6,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 90 min, la reacción se concentró al vacío para retirar volátiles. El residuo se disolvió en piridina (5 ml) y metanol (5 ml) y se agitó durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo repartió entre éter (150 ml) y una solución saturada de NH₄Cl (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado. (835 mg, 80 %).

25

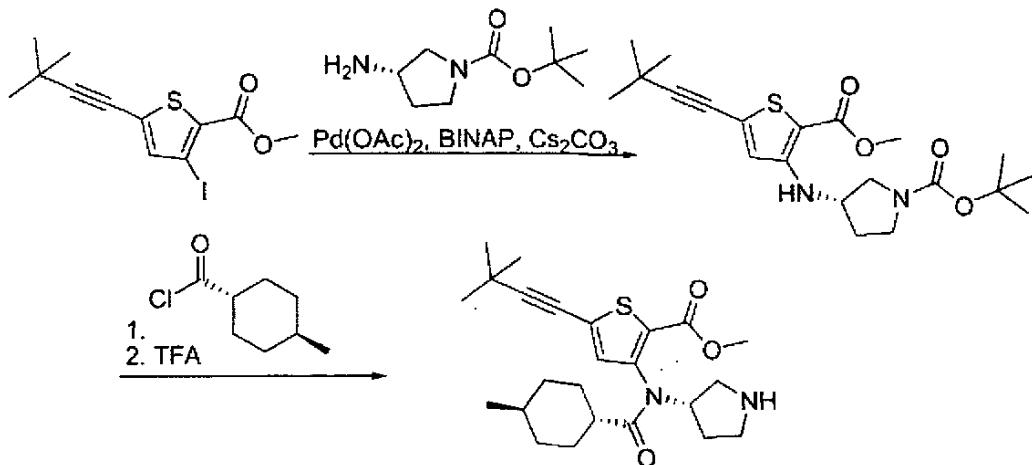
A una solución de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico (1,0 g, 3,0 mmol) y DMF (20 µl) en diclorometano seco (10 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (508 µl, 6,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 90 min, la reacción se concentró al vacío para retirar volátiles. El residuo se disolvió en piridina (5 ml) y metanol (5 ml) y se agitó durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo repartió entre éter (150 ml) y una solución saturada de NH₄Cl (50 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de concentración al vacío, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado. (835 mg, 80 %).

30

35

b) Síntesis de éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3S-il-amino]-tiofeno-2-carboxílico

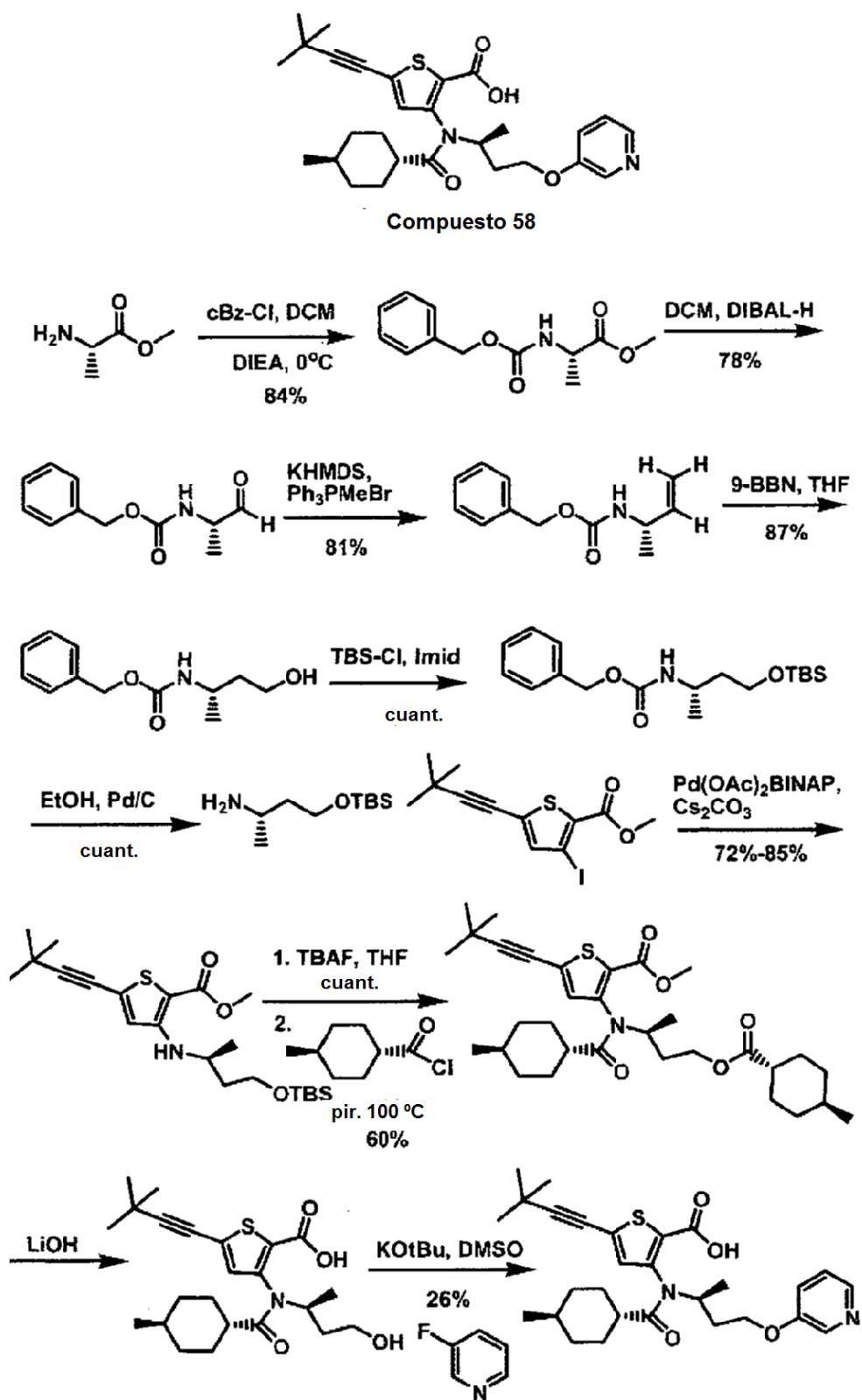
Esquema 9



- 5 Una mezcla de éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodo-tiofeno-2-carboxílico (0,5 g, 1,5 mmol), acetato de paladio (0,015 g, 0,32 mmol), BINAP (0,009 g, 0,15 mmol), carbonato de cesio (1,2 g, 4,5 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido (3*S*)-amino-pirrolidin-1-carboxílico (0,252 g, 1,01 mmol) en tolueno (8 ml) se calentó a 110 °C durante 8 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una capa de Celite y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-2-metoxicarbonil-tiofen-3*S*-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico con un rendimiento del 70 %.
- 10 A una solución enfriada (0 °C) en THF (3 ml) de éster *terc*-butílico del ácido 3-[5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-2-metoxicarbonil-tiofen-3*S*-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico se le añadió en primer lugar KHMDS (1,0 mmol, 0,5 M en tolueno), seguido de cloruro de *trans*-4-metil-ciclohexanocarbonilo puro (0,2 ml, 1,24 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se detuvo con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró.
- 15 Después, el material en bruto se diluyó con EtOAc (10 ml), se trató con HCl 4 M en dioxano (0,5 ml) y se calentó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título con un rendimiento del 70 %.
- 20 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3*S*-il-amino]-tiofeno-2-carboxílico c éster metílico del ácido (0,3 g, 0,7 mmol) en a 3:2:1 mezcla de THF:MeOH:agua (5 ml) se trató con hidróxido de litio monohidrato (0,69 g, 1,65 mmol) y se calentó a 60 °C durante 1 hora. Los volátiles orgánicos se evaporaron a presión reducida y el material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-*trans*-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-(S)-il-amino]-tiofeno-2-carboxílico con un rendimiento del 60 %.

Procedimiento C.

Ejemplo 58 - Compuesto 58: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-f(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(S)-metil-3-piridin-3-iloxi)-propil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Se recogió L-alaninemetil éster (10,0 g, 71,6 mmol) en CH₂Cl₂ (600 ml). La solución se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y se añadió cloroformiato de bencilo (11,09 ml, 78,8 mmol), seguido de una adición lenta de diisopropiletilamina (28,2 ml, 157,5 mmol). La reacción se dejó calentar a ta y se agitó. La reacción se supervisó y se determinó que estaba completa en 1 h por TLC. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ (ac.) ½ sat. Las fases se separaron y la acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (500 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. Los sólidos se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. Se aisló éster metílico del ácido S-2-benciloxicarbonilamino-propiónico (14,22 g, 84 %) por cromatografía sobre gel de sílice en forma de un aceite incoloro.

En un matraz purgado con argón se añadió éster metílico del ácido S-2-benciloxicarbonilamino-propiónico (14,10 g, 59,4 mmol) y CH₂Cl₂ (500 ml). La solución se enfrió a -78 °C internos usando hielo seco y metanol. Se añadió DIBAL-H 1,0 M en Tolueno (119 ml, 119 mmol) durante un periodo de 1 h asegurándose de que la temperatura interna no excediera -68 °C. La solución se dejó en agitación a -78 °C durante un periodo de 1,5 h. La reacción se interrumpió con una adición lenta de CH₃OH (20 ml) seguido de la adición de NH₄Cl sat. (ac.) (150 ml). Después, la solución se dejó calentar a ta. Los sólidos se filtraron a través de Celite. Las fases se separaron y la acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (500 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Los sólidos se retiraron por filtración y el disolvente se retiró a presión reducida. Se aisló éster bencílico del ácido (1-(S)-metil-2-oxo-etil)-carbámico (9,78 g, 79 %) por cromatografía sobre gel de sílice en forma de un aceite incoloro.

Se recogió bromuro de metiltrifenilfosfonio (16,92 g, 47,30 mmol) en tolueno (350 ml). La solución heterogénea se enfrió a 0 °C, después se añadió KHMDS 0,5 M en tolueno (90 ml, 45 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se enfrió a -78 °C y se añadió éster bencílico del ácido (1-(S)-metil-2-oxo-etil)-carbámico (6,11 g, 29,56 mmol) que se disolvió en tolueno (45 ml). La solución se calentó a ta, se agitó a ta durante 30 min, después se inactivó con NH₄Cl sat. (ac.) (150 ml). Las fases se separaron y la acuosa se lavó con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. Los sólidos se retiraron por filtración y el disolvente se retiró a presión reducida. Se aisló éster bencílico del ácido (1-(S)-metil-alil)-carbámico (4,90 g, 81 %) por cromatografía sobre gel de sílice en forma de un aceite incoloro.

Se recogió éster bencílico del ácido (1-(S)-metil-alil)-carbámico (1,96 g, 9,56 mmol) en THF (200 ml). Se añadió lentamente 9-BBN 0,5 M en THF (38 ml, 19,0 mmol) a la mezcla de reacción. La solución se dejó en agitación a ta durante 16 h. Se inactivó con H₂O (65 ml), seguido de NaOH (ac.) 1,0 M (20 ml). La solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió lentamente H₂O₂ al 30 % en H₂O (7,0 ml). La reacción se repartió entre Et₂O y H₂O. Las fases se separaron y la acuosa se lavó con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. Los sólidos se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. Se aisló éster bencílico del ácido (3-hidroxi-1-(S)-metilpropil)-carbámico (1,85 g, 87 %) por cromatografía sobre gel de sílice en forma de un sólido de color blanco.

Se recogió éster bencílico del ácido (3-hidroxi-1-(S)-metil-propil)-carbámico (8,02 g, 35,9 mmol) en DMF (75 ml). Se añadió cloruro de *terc*-butil-dimetilsililo (8,12 g, 53,9 mmol) a la solución, seguido de imidazol (4,15 g, 61,0 mmol). La reacción se agitó a ta y se supervisó por TLC. La reacción se determinó que estaba completa en 1 h por TLC. La reacción se recogió en EtOAc (200 ml) y se repartió entre LiCl al 5 % (ac.) (200 ml). El extracto acuoso se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con 3 x 200 ml de LiCl al 5 % (ac.), y se secaron sobre Na₂SO₄. Los sólidos se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. Se aisló éster bencílico del ácido [3-(*terc*-butil-silanoxi)-1-(S)-metil-propil]-carbámico (12,73 g, 100 %) por cromatografía sobre gel de sílice en forma de un sólido de color blanco.

Se recogió éster bencílico del ácido 3-(*terc*-butil-silanoxi)-1-(S)-metil-propil]-carbámico (12,37 g, 36,7 mmol) en EtOH (200 ml). La solución se purgó con argón durante 15 min, después se añadió Pd al 10 %/C (1,24 g). El recipiente se evacuó y se cargó de nuevo con H₂ (_g) tres veces. Se agitó en una atmósfera de H₂ (_g) supervisando con TLC. La reacción se determinó que estaba completa después de 2 h. La reacción se puso a través de un filtro de PTFE y los sólidos se lavaron con CH₂Cl₂. El disolvente se retiró a presión reducida y el aceite incoloro 3-(*terc*-butil-dimetil-silanoxi)-1-(S)-metilpropilamina (8,34 g, 100 %) se usó sin ninguna purificación.

Un matraz purgado con argón se cargó con 3-(*terc*-butil-dimetil-silanoxi)-1-(S)-metilpropilamina (3,50 g, 17,24 mmol), éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-yodotifeno-2-carboxílico (3,0 g, 8,62 mmol), Pd(OAc)₂ (288 mg, 1,29 mmol) y ±-BINAP (801 mg, 1,29 mmol). Se añadió tolueno desgasificado (90 ml) a la mezcla de reacción y la reacción se puso en un baño de aceite precalentado a 120 °C y se agitó durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida y se recogió en hexanos. Se aisló éster metílico del ácido 3-[3-(*terc*-butil-dimetil-silanoxi)-1-(S)-metil-propilamino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)tifeno-2-carboxílico se aisló por cromatografía sobre gel de sílice (2,87 g, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Se recogió éster metílico del ácido 3-[3-(*terc*-butil-dimetil-silanoxi)-1-(S)-metil-propilamino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)tifeno-2-carboxílico (8,2 g, 18,24 mmol) en THF (200 ml). Se añadió TBAF 1,0 M en THF (88,15 ml, 88,15 mmol) en incrementos de 20 ml a ta. La reacción se controló por CL/EM. La reacción se determinó que estaba completa en 30 min y se detuvo con NH₄Cl se añadió. (ac.) (200 ml). Después de agitar a ta durante 1 h, los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida y se trataron con EtOAc. La solución se secó sobre Na₂SO₄, los sólidos se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. Se aisló éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-(3-hidroxi-1-(S)-metil-propilamino)-tifeno-2-carboxílico (4,0 g, 73 %) por cromatografía sobre gel de sílice en forma de un sólido de color amarillo.

5 Se recogió éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)3-(3-hidroxi-1-(S)-metil-propilamino)-tiofeno-2-carboxílico (4,0 g, 12,94 mmol) en piridina (100 ml). Se añadió cloruro de trans-4-metil-ciclohexanocarbonilo (12,40 g, 77,66 mmol) y la reacción se puso en un baño de aceite precalentado a 100 °C y se agitó durante 16 h. Después de enfriar a t a, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y HCl 2 N (ac.), los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y los sólidos se filtraron. El disolvente se retiró a presión reducida y se aisló éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[*(trans*-4-metilciclohexanocarbonil)-[1-(S)-metil-3-(*trans*-4-metilciclohexanocarboniloxi)-propil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (4,15 g, 58 %) se aisló por cromatografía sobre gel de sílice en forma de un sólido de color amarillo.

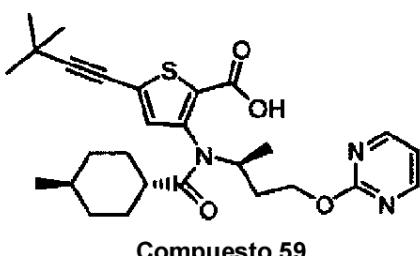
10 Una mezcla de THF (20 ml) y CH₃OH (10 ml) y éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[*(trans*-4-metilciclohexanocarbonil)-[1-(S)-metil-3-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarboniloxi)-propil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (4,15 g, 7,45 mmol) se trató con LiOH·H₂O (1,56 g, 37,20 mmol) disuelto en H₂O (10 ml). Después de agitar a t a durante 3 h, la reacción se determinó que estaba completa por CL/EM. Después de ajustar el pH = 2 con HCl 2 N (ac.) los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió con EtOAc. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y el disolvente se retiró a presión reducida. Se aisló sal TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[*(3*-hidroxi-1-(S)-metil-propil)-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (3,96 g, 95 %) se aisló por HPLC de fase inversa en forma de un sólido de color blanco.

20 Una mezcla de sal TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[*(3*-hidroxi-1-(S)-metil-propil)-(*trans*-4-metilciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (0,100 g, 0,238 mmol) y 3-fluoropiridina (0,046 g, 0,476 mmol) en DMSO (3,0 ml) se trató con KOtBu (0,106 g, 0,952 mmol) en una porción. La reacción se determinó que estaba completa por CL/EM en 30 min. Después de detener la reacción con AcOH al 20 % en H₂O (2 ml), se aisló sal TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[*(trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(S)-metil-3-piridin-3-iloxi)-propil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (0,029 g, 26 %) por HPLC de fase inversa en forma de un sólido de color blanquecino.
CL/EM = 496,84 (M⁺ + 1)

Tiempo de retención: 4,14 min

25 Gradiente: ACN al 5 % durante 0 min-0,2 min, ACN al 5 %-100 % durante 0,2 min-3,95 min, ACN al 100 % durante 3,95 min-5,20 min, ACN al 100 %-5 % durante 5,20 min-5,5 min, ACN al 5 % durante 5,5 min-6 min.

Ejemplo 59 - Compuesto 59: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[*(trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(S)-metil-3-pirimidin-2-iloxi)-amino]-tiofeno-2-carboxílico

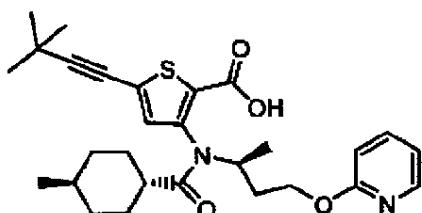


30 Una mezcla de sal TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[*(3*-hidroxi-1-(S)-metil-propil)-(*trans*-4-metilciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (0,100 g, 0,238 mmol) y 2-cloropirimidina (0,029 g, 0,250 mmol) en DMSO (3,0 ml) se trató con KOtBu (0,087 g, 0,776 mmol) en una porción. La reacción se determinó que estaba completa por CL/EM en 30 min. Después de detener la reacción con AcOH al 20 % en H₂O (2 ml), se aisló sal TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[*(trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(S)-metil-3-pirimidin-2-iloxi)-propil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (0,015 g, 13 %) por HPLC de fase inversa en forma de un sólido de color blanquecino.
CL/EM = 520,8 (M⁺ + Na)

Tiempo de retención: 3,79 min

Gradiente: ACN 5 % durante 0 min-0,2 min, ACN al 5 %-100 % durante 0,2 min-3,95 min, ACN al 100 % durante 3,95 min-5,20 min, ACN al 100 %-5 % al 5,20 min-5,5 min, ACN al 5 % durante 5,5 min-6 min.

Ejemplo 60 - Compuesto 60: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(S)-metil-3-piridin-2-iloxi)-propil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 60

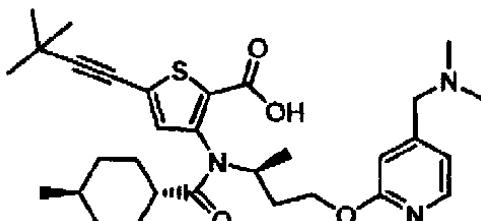
Una mezcla de sal TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(3-hidroxi-1(S)-metil-propil)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (0,182 g, 0,340 mmol) y 2-fluoropiridina (164 µl, 1,70 mmol) en DMSO (5,0 ml) se trató con KOTBu (0,152 g, 1,36 mmol) en una porción. La reacción se determinó que estaba completa por CL/EM en 30 min. Después de detener la reacción con AcOH al 20 % en H₂O (2 ml), se aisló sal TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(S)-metil-3-piridin-2-iloxi)-propil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (0,195 g, 94 %) por HPLC de fase inversa en forma de un sólido de color blanquecino.

CL/EM = 496,95 (M⁺ +1)

Tiempo de retención: 2,33 min

Gradiente: ACN al 5 % durante 0 min-0,1 min, ACN al 5 %-100 % durante 0,1 min-1,95 min, ACN al 100 % durante 1,95 min-3,50 min, ACN al 100 %-5 % durante 3,50 min-3,55 min, ACN al 5 % durante 3,55 min-4,0 min.

Ejemplo 61 - Compuesto 61: Ácido 3-[[3-(4-dimetilaminometil-piridin-2-iloxi)-1-(S)-metil-propil)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 61

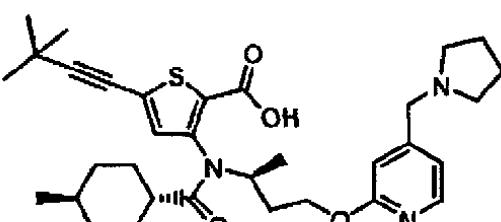
Una mezcla de sal TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(3-hidroxi-1-(S)-metil-propil)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (0,218 g, 0,598 mmol) y (2-fluoropiridin-4-il-metil)-dimetilamina (0,400 g, 2,59 mmol) en DMSO (5,0 ml) se trató con KOTBu (0,267 g, 2,39 mmol) en una porción. La reacción se determinó que estaba completa por CL/EM en 30 min. Después de detener la reacción con AcOH al 20 % en H₂O (5 ml), se aisló sal TFA del ácido 3-[[3-(4-dimetilaminometil-piridin-2-iloxi)-1-(S)-metil-propil)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (0,272 g, 68 %) por HPLC de fase inversa en forma de un sólido de color blanquecino.

CL/EM = 553,94 (M⁺ +1)

Tiempo de retención: 3,30 min

Gradiente: ACN al 5 % durante 0 min-0,2 min, ACN al 5 %-100 % durante 0,2 min-3,95 min, ACN al 100 % durante 3,95 min-5,20 min, ACN al 100 %-5 % al 5,20 min-5,5 min, ACN al 5 % durante 5,5 min-6 min.

Ejemplo 62 - Compuesto 62: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(S)-metil-3-(4-pirrolidin-1-il-metil-piridin-2-iloxi)-propil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 62

Una mezcla de sal TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(3-hidroxi-1-(S)-metil-propil)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (0,050 g, 0,119 mmol) y 2-fluoro-4-pirrolidin-1-il-metil-piridina (0,100 g, 0,555 mmol) en DMSO (1,5 ml) se trató con KOTBu (0,053 g, 0,476 mmol) en una porción. La reacción se determinó que estaba completa por CL/EM en 30 min. Después de detener la reacción con AcOH al 20 % en H₂O (1 ml), sal TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(S)-metil-3-(4-pirrolidin-1-il-metil-piridin-2- iloxi)-propil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (0,030 g, 37 %) se aisló por HPLC de fase inversa en forma de un sólido de color blanquecino.

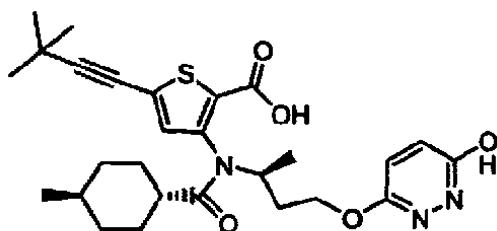
5

CL/EM = 580,00 (M⁺ +1)

Tiempo de retención: 3,25 min

10

Gradiente: ACN al 5 % durante 0 min-0,2 min, ACN al 5 %-100 % durante 0,2 min-3,95 min, ACN al 100 % durante 3,95 min-5,20 min, ACN al 100 %-5 % al 5,20 min-5,5 min, ACN al 5 % durante 5,5 min-6 min.

Ejemplo 63 - Compuesto 63: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[3-(6-hidroxi-piridazin-3-iloxi)-1-(S)-metil-propil]- (trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico

Compuesto 63

15

Una mezcla de sal TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(3-hidroxi-1-(S)-metil-propil)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (0,100 g, 0,238 mmol) y 2,6-dicloropiridazina (0,176 g, 1,19 mmol) en DMSO (3 ml) se trató con KOTBu (0,106 g, 0,952 mmol) en una porción. La reacción se determinó que estaba completa por CL/EM en 30 min. Después de detener la reacción con AcOH al 20 % en H₂O (5 ml), sal TFA del ácido 3-[[3-(6-cloro-piridazin-3-iloxi)-3-(S)-metil-propil]- (trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (0,056 g, 36 %) se aisló por HPLC de fase inversa en forma de un sólido de color blanquecino.

20

Una mezcla de sal TFA del ácido 3-[[3-(6-cloro-piridazin-3-iloxi)-1(S)-metil-propil]- (trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (0,56 g, 0,087 mmol) en AcOH (2,0 ml) y NaOAc (0,37 g, 0,434 mmol) se puso en un baño de aceite precalentado a 100 °C y se agitó durante 3 h. La reacción se determinó que estaba completa por CL/EM. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se diluyó con CH₃OH (5 ml). Se aisló sal TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[3-(6- hidroxi-piridazin-3-iloxi)-1-(S)-metil-propil]- (trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (0,07 g, 13 %) por HPLC de fase inversa en forma de un sólido de color blanquecino.

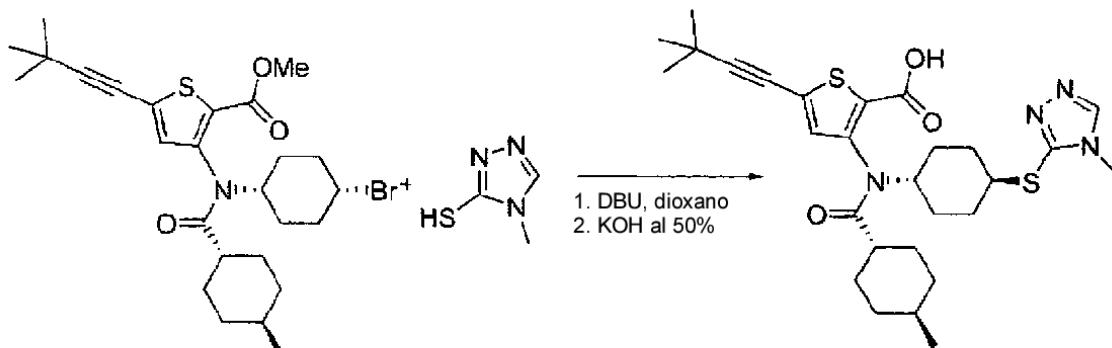
25

CL/EM = 536,12 (M⁺ +Na)

Tiempo de retención: 3,50 min

30

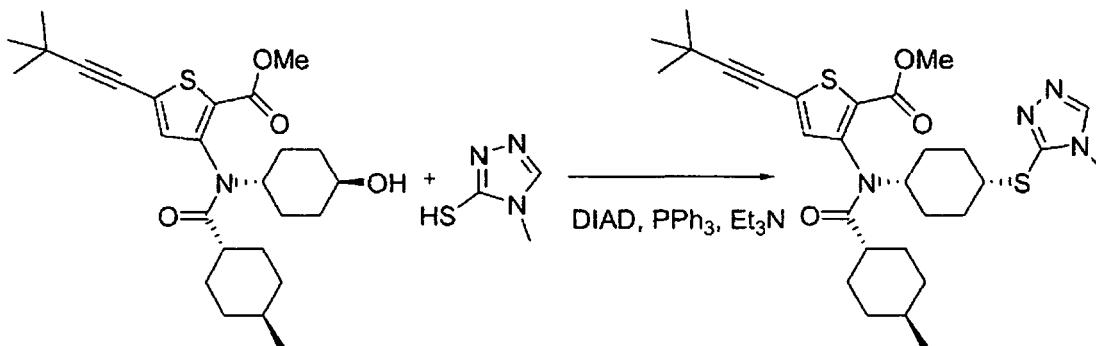
Gradiente: ACN al 5 % durante 0 min-0,2 min, ACN al 5 %-100 % durante 0,2 min-3,95 min, ACN al 100 % durante 3,95 min-5,20 min, ACN al 100 %-5 % al 5,20 min-5,5 min, ACN al 5 % durante 5,5 min-6 min.

Ejemplo 84 - Compuesto 84: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)ciclohexil)ciclohexenocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico

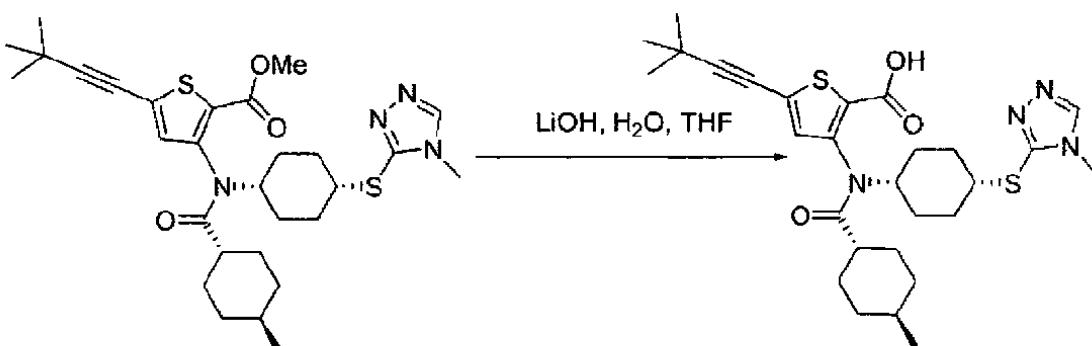
Compuesto 84

- Se valoró éster metílico del ácido 3-[4-bromo-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (75 mg, 0,143 mmol, 1,0 equiv.) en un matraz de fondo redondo que contenía 1,4-dioxano, (2 ml) y se purgó con N₂. Después, se añadieron 4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (83 mg, 0,718 mmol, 5,0 equiv.) y DBU (107 µl, 0,718 mmol, 5 equiv.) a la solución. La reacción se agitó a 80 °C hasta la consumición completa del bromuro. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió KOH al 50 % (1,0 ml) al matraz. La reacción se calentó a 40 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl 2 N. Después de retirar los volátiles, el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el Ejemplo 1 (5-(ácido 3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[4-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico, 32 mg, 41 %).
- EM (m/z) 543,2 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 4,40 min (acetonitrilo al 5-95 % con TFA al 0,05 %:agua con TFA al 0,05 %).

Ejemplo 85 - Compuesto 85: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



- Se pesaron éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2- carboxílico (92 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.), 4-metil-4N-[1,2,4]triazol-3-tiol (46 mg, 0,4 mmol, 2,0 equiv.), trifenilfosfina (105 mg, 0,4 mmol, 2,0 equiv.), DIAD (77 µl, 0,4 mmol, 2,0 equiv.) y trietilamina (42 ml, 0,3 mmol, 1,5 equiv.) en un matraz de fondo redondo que contenía THF (2,0 ml). La solución se purgó con N₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución se concentró hasta un aceite y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) para proporcionar éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[4-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (63 mg, 57 %).

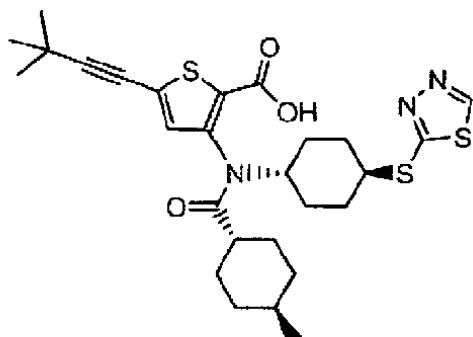


Compuesto 85

- Se disolvió éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[4-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (63 mg, 0,113 equiv.) en THF (2,0 ml) en un matraz de fondo redondo. Se añadió una solución de LiOH (14 mg, 0,34 mmol, 3,0 equiv.) en agua (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la reacción se neutralizó con 0,2 ml de HCl 2 N, se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el Ejemplo 2 (ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[4-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico, 27 mg, 44 %).
- EM (m/z) 543,2 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 4,92 min (acetonitrilo al 5-95 % con TFA al 0,05 %:agua con TFA al 0,05 %).

Los Ejemplos 86-108 se sintetizaron por el mismo procedimiento que los Ejemplos 84 u 85 usando el tiol heterocíclico adecuado como sustrato.

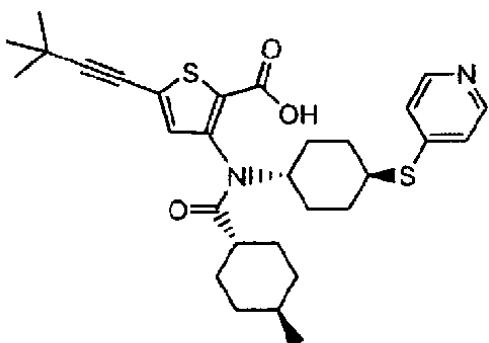
Ejemplo 86 - Compuesto 86: Ácido 3-(N-(4-(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)- 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 86

- 5 EM (m/z) 546 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 3,3 min (acetonitrilo al 50-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

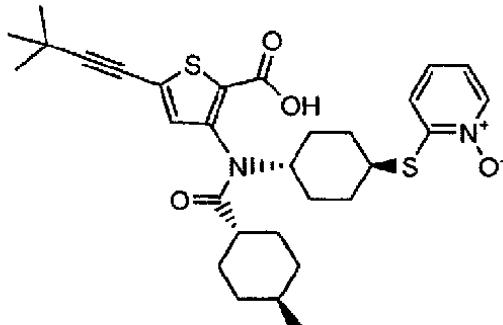
Ejemplo 87 - Compuesto 87: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(piridin-4-iltio)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 87

- 10 EM (m/z) 539 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 4,08 min (6 min, procedimiento de HPLC acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

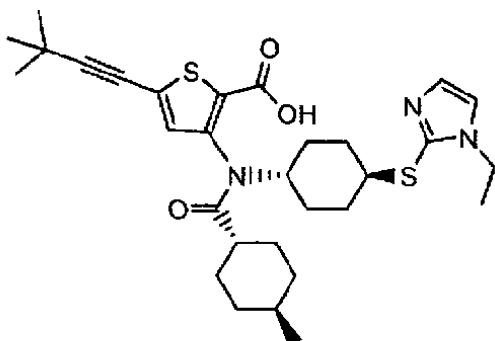
Ejemplo 88 - Compuesto 88: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-4-(piridin-2-iltio-N-óxido)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 88

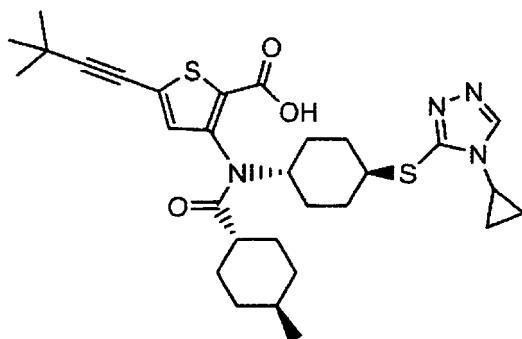
- 15 EM (m/z) 555 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 2,43 min (acetonitrilo al 50-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

Ejemplo 89 - Compuesto 89: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-il)-3-(N-(4-(1-etil-1H-imidazol-2-iltio)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 89

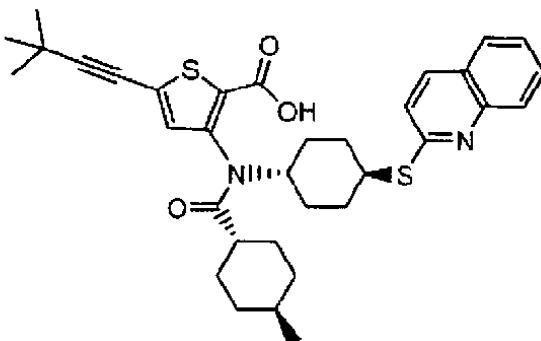
Ejemplo 90 - Compuesto 90: Ácido 3-(N-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-il)tiofeno-2-carboxílico



Compound 90

EM (m/z) 569 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 4,66 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

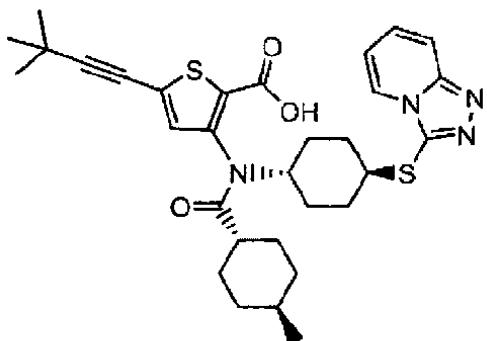
Ejemplo 91 - Compuesto 91: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-il)-3-(4-metil-N-(4-(quinolin-2-iltio)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 91

EM (m/z) 589 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 4,37 min (acetonitrilo al 50-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

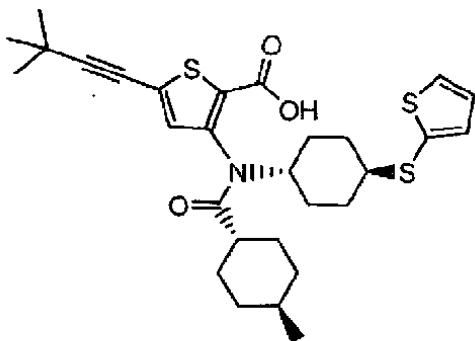
Ejemplo 92 - Compuesto 92: Ácido 3-(N-(4-([1,2,4]-Triazolo[4,3-a]piridin-3-il)thio)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-il)tiopheno-2-carboxílico



Compuesto 92

5 EM (m/z) 579 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 2,44 min (acetonitrilo al 50-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

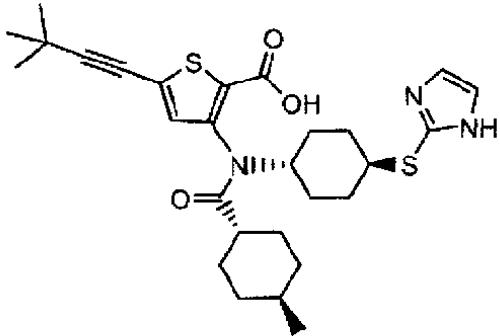
Ejemplo 93 - Compuesto 93: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-il)-3-(4-metil-N-(tiofen-2-il)thiocyclohexyl)ciclohexanocarboxamido)tiopheno-2-carboxílico



Compuesto 93

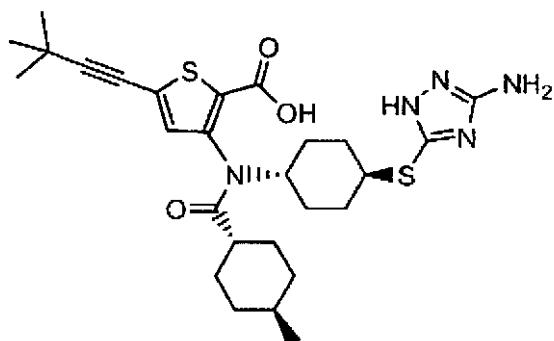
10 EM (m/z) 544 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 4,36 min (acetonitrilo al 50-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

Ejemplo 94 - Compuesto 94: Ácido 3-(N-(4-(1H-Imidazol-2-il)thio)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-il)tiopheno-2-carboxílico



Compuesto 94

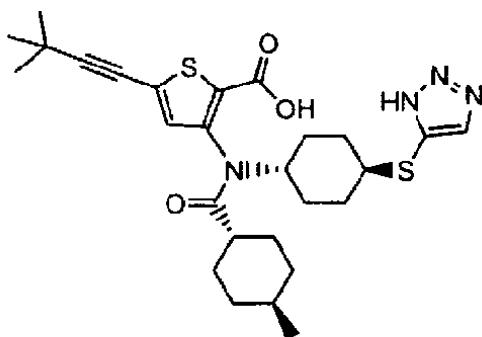
Ejemplo 95 - Compuesto 95: Ácido 3-(N-(4-(5-amino-2H-1,2,4-triazol-3-iltio)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)- 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 95

- 5 EM (m/z) 544 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 3,99 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

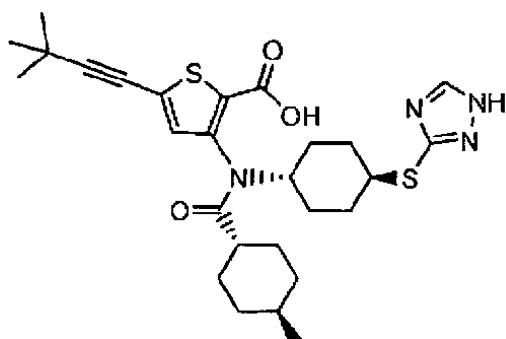
Ejemplo 96 - Compuesto 96: Ácido 3-(N-(4-(3H-1,2,3-triazol-4-iltio)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 96

- 10 EM (m/z) 529 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 4,85 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

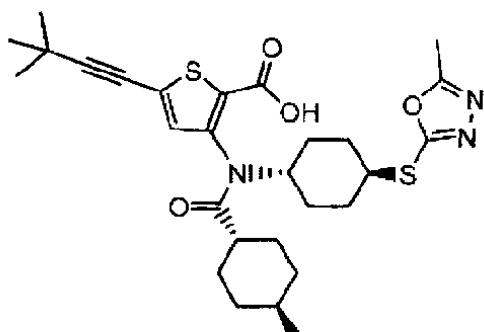
Ejemplo 97 - Compuesto 97: Ácido 3-(N-(4-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 97

- 15 EM (m/z) 529 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 4,59 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

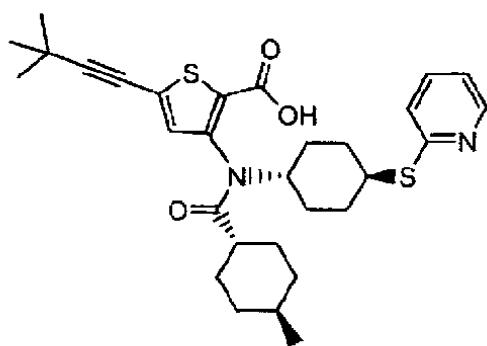
Ejemplo 98 - Compuesto 98: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tolueno-2-carboxílico



Compuesto 98

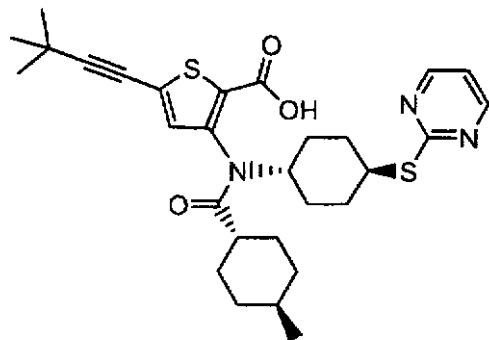
5 EM (m/z) 540 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 5,21 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

Ejemplo 99 - Compuesto 99: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(piridin-2-iltio)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tolueno-2-carboxílico



Compuesto 99

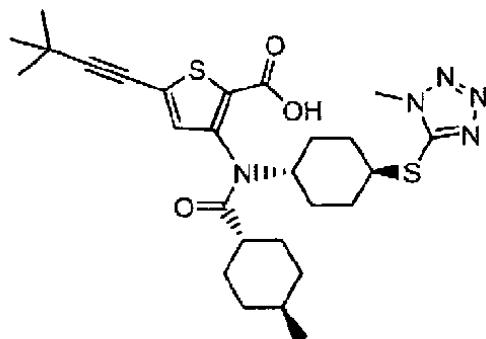
10 Ejemplo 100 - Compuesto 100: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(pirimidin-2-iltio)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tolueno-2-carboxílico



Compuesto 100

EM (m/z) 540 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 5,58 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

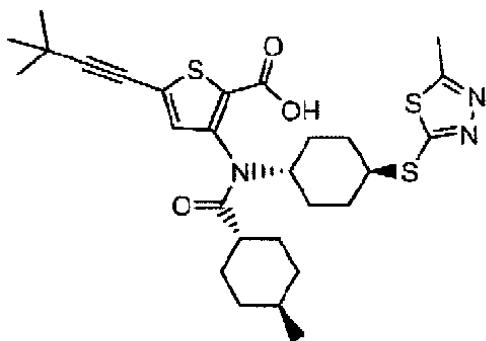
Ejemplo 101 - Compuesto 101: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tofeno-2-carboxílico



Compuesto 101

5 EM (m/z) 543 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 4,42 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

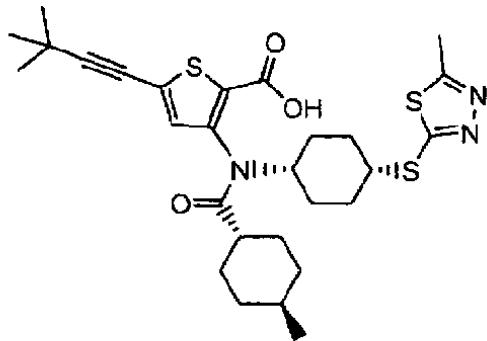
Ejemplo 102 - Compuesto 102: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tofeno-2-carboxílico



Compuesto 102

10 EM (m/z) 560 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 5,42 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

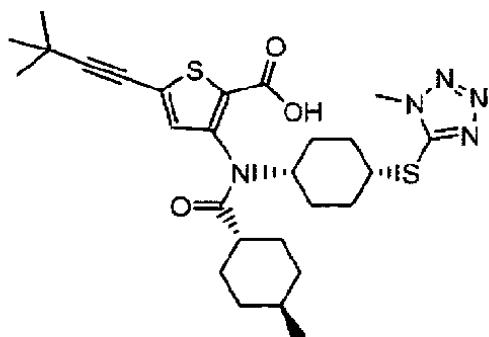
Ejemplo 103 - Compuesto 103: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tofeno-2-carboxílico



Compuesto 103

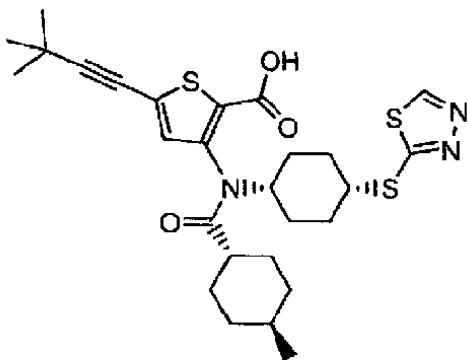
15 EM (m/z) 560 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 5,33 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

Ejemplo 104 - Compuesto 104: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 104

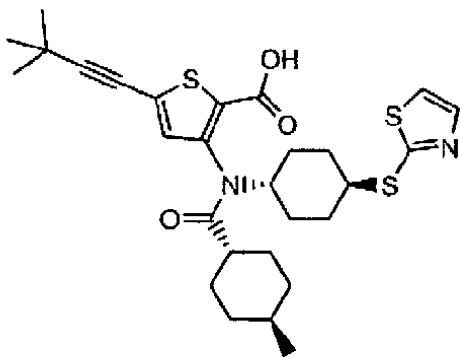
Ejemplo 105 - Compuesto 105: Ácido 3-(N-(4-(1,3,4-tdiazol-2-iltio)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 105

EM (m/z) 546,2 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 2,61 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

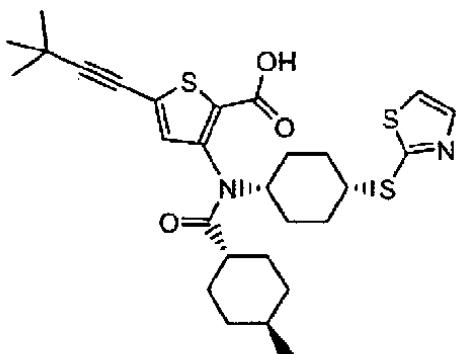
Ejemplo 106 - Compuesto 106: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(tiazol-2-iltio)ciclohexil)ciclohexano-carboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 106

EM (m/z) 545,2 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 3,2 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

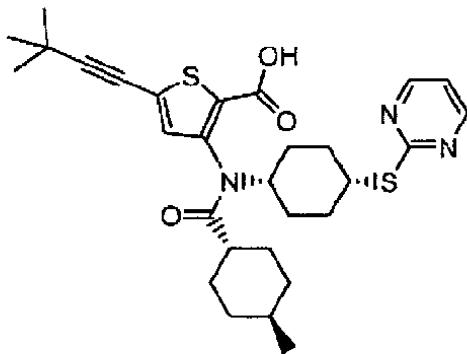
Ejemplo 107 - Compuesto 107: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(tiazol-2-il)ticlohexil)ciclohexano-carboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 107

5 EM (m/z) 545,1 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 3,15 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

Ejemplo 108 - Compuesto 108: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(pirimidin-2-il)ticlohexil)ciclohexano-carboxamido)tiofeno-2-carboxílico

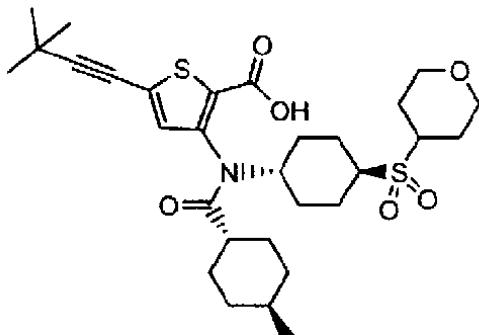


Compuesto 108

10 EM (m/z) 540,2 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 2,89 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

Los Ejemplos 109-111 se sintetizaron a partir de los compuestos tio correspondientes por oxidación con ácido peracético.

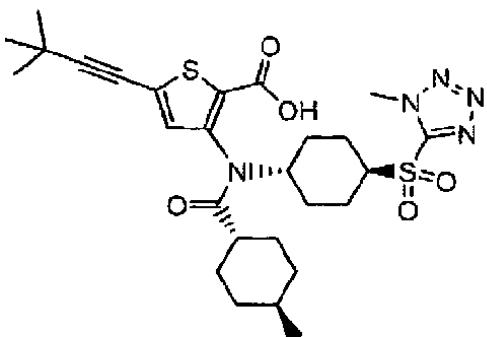
Ejemplo 109 - Compuesto 109: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 109

EM (m/z) 558 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 4,09 min (acetonitrilo al 50-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

Ejemplo 110 - Compuesto 110: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilsulfonil)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico

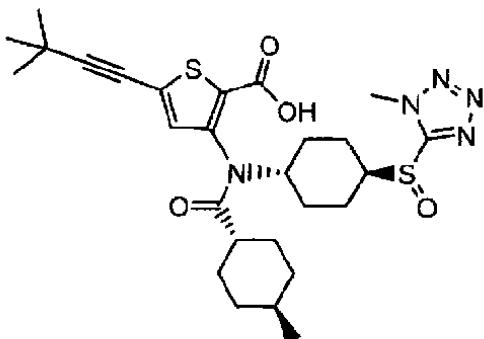


Compuesto 110

5

EM (m/z) 576 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 4,95 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; desarrollo de 6 min).

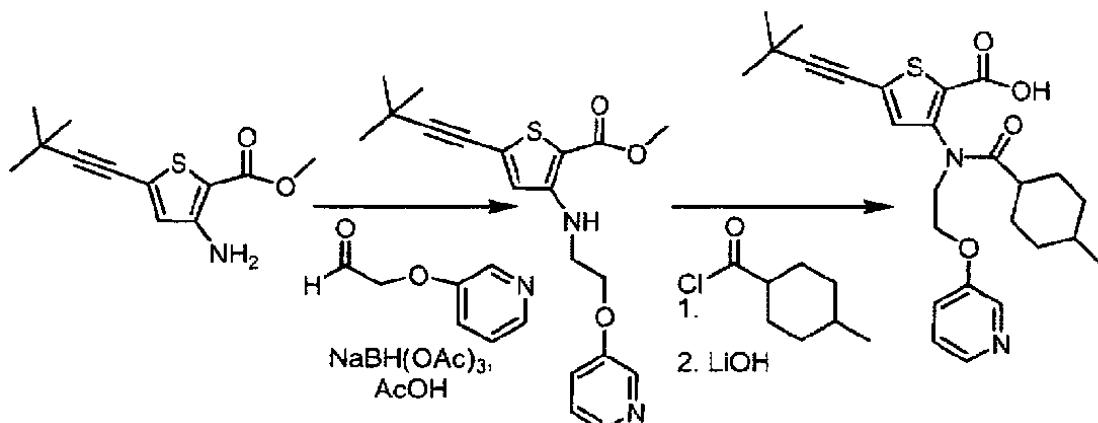
Ejemplo 111 - Compuesto 111: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1r,4S)-4-metil-N-(4-((R)-1-metil-1H-tetrazol-5-ilsulfinil)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 111

10

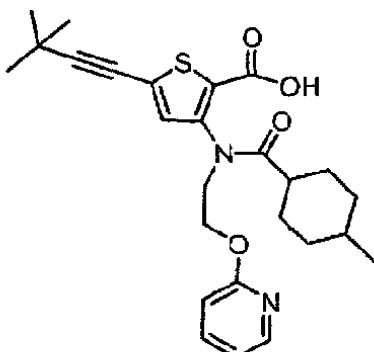
Ejemplo 138 - Compuesto 138: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[3-(piridin-3-iloxi)-etil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 138

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-amino-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (100 mg, 0,42 mmol), (piridin-3-iloxi)-acetaldehído (96 mg, 0,7 mmol), AcOH (300 mg, 5 mmol) en DCE (2 ml) se trató con NaBH(OAc)₃ (179 mg, 0,9 mmol) durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. Después, el material en bruto se disolvió en piridina (5 ml) y se trató con cloruro de *trans*-4-metil-ciclohexanocarbonilo (0,132 g, 0,825 mmol). La reacción se calentó durante 16 h a 85 °C y se detuvo con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Después, el material en bruto se disolvió en una mezcla 3:2:1 de THF:MeOH:agua (5 ml), se trató con hidróxido de litio monohidratado (0,69 g, 1,65 mmol) y se calentó a 60 °C durante 1 hora. Los volátiles orgánicos se evaporaron a presión reducida y el material en bruto se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z): 470,0 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 3,36 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

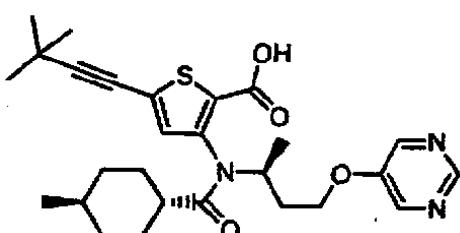
Ejemplo 139 - Compuesto 139: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[3-(piridin-2-iloxi)-etil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 139

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 138, usando (piridin-2-iloxi)-acetaldehído en lugar de (piridin-3-iloxi)-acetaldehído: EM (m/z): 468,9 [M-H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 4,47 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 30 min.

Ejemplo 143 - Compuesto 143: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(S)-metil-3-(pirimidin-5-iloxi)-propil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico}



Compuesto 143

La sal TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{[(3-hidroxi-1-(S)-metil-propil)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (100 mg, 0,239 mmol) y 5-cloro-pirimidina (137 mg, 1,194 mmol) se disolvieron en DMSO (2 ml). A esta solución se le añadió en una porción tBuOK (107 mg, 0,956 mmol) a ta. La reacción se dejó en agitación a ta durante 1 h y después se calentó a 60 °C durante 1,5 h. Se añadieron más cantidades de tBuOK (50 mg) y 5-cloro-pirimidina (69 mg) y la reacción se desarrolló a 60 °C durante 1 h más. Después, la reacción se calentó a 100 °C durante 1 h más. Se añadieron más cantidades de tBuOK (50 mg) y 5-cloropirimidina (69 mg) y la reacción se desarrolló a 100 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta y se detuvo con una solución al 20 % (v/v) de ácido acético en agua. La reacción se diluyó con MeOH y ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{[(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(S)-metil-3-(pirimidin-5-iloxi)-propil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (4 mg, 2,7 %), se aisló por HPLC de fase inversa en forma de la sal TFA. CL/EM (m/z): 497,88 [M+1]

Tiempo de retención: 2,56 min

CL: HPLC Thermo Electron Surveyor

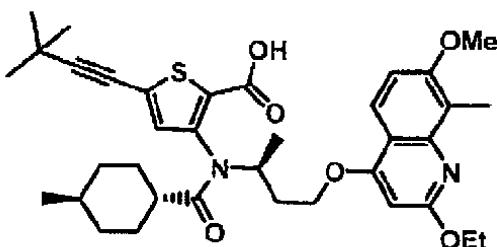
EM: Espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX

Columna: Phenomenex Polar RP 30 mm x 4,6 mm

Disolventes: Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %, Agua con ácido fórmico al 0,1 %

Gradiente: ACN al 5 % durante 0 min-0,1 min, ACN al 5 %-100 % durante 0,1 min-1,95 min, ACN al 100 % durante 1,95 min-3,5 min, ACN al 100 %-5 % durante 3,5 min-3,55 min, ACN al 5 % durante 3,55 min-4 min.

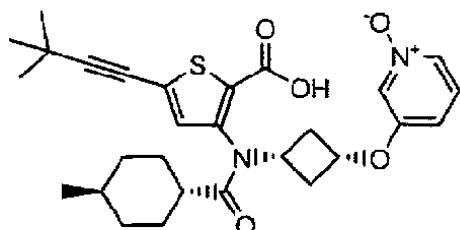
Ejemplo 144 - Compuesto 144: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[3-(2-etoxi-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi)-1-(S)-metil-propil]-4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 144

- 5 La sal TFA del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(3-hidroxi-1-(S)-metil-propil)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (100 mg, 0,239 mmol) y 4-cloro-7-metoxi-2-etoxi-8-metil-quinolina (301 mg, 1,195 mmol) en DMSO (3 ml). A esta solución se le añadió en una porción tBuOK (107 mg, 0,956 mmol) ta. La reacción se desarrolló a tasa durante 15 min y después se enfrió en un baño de hielo. La reacción se interrumpió con una solución al 20 % (v/v) de ácido acético en agua. La reacción se repartió entre agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con salmuera. La fase orgánica se extrajo con salmuera y después se concentró. El residuo se suspendió en MeOH y los sólidos restantes se retiraron por filtración. Después, el filtrado se concentró, se suspendió en MeOH y se filtró de nuevo. El filtrado se aclaró con una pequeña cantidad de EtOAc y se aisló ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[3-(2-etoxi-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi)-1-(S)-metil-propil]-4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (29 mg, 16 %) se aisló en forma de la sal TFA por HPLC de fase inversa.
- 10 CL/EM (m/z): 635,00 [M+1]
- 15 Tiempo de retención: 2,73 min
CL: HPLC Thermo Electron Surveyor
EM: Espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX
Columna: Phenomenex Polar RP 30 mm x 4,6 mm
Disolventes: Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %, Agua con ácido fórmico al 0,1 %
20 Gradiente: ACN al 5 % durante 0 min-0,1 min, ACN al 5 %-100 % durante 0,1 min-1,95 min, ACN al 100 % durante 1,95 min-3,5 min, ACN al 100 %-5 % durante 3,5 min-3,55 min, ACN al 5 % durante 3,55 min-4 min

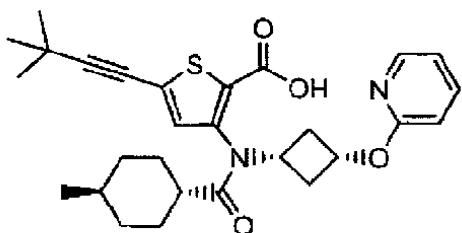
Ejemplo 145 - Compuesto 145: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{{(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[cis-3-(piridin-3-iloxi-N-óxido)-ciclobutil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 145

- 25 Se preparó de una manera similar al Ejemplo 20 reemplazando 3-fluoropiridina con 1-óxido de 3-cloropiridina. EM (m/z): 511,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 4,00 min.

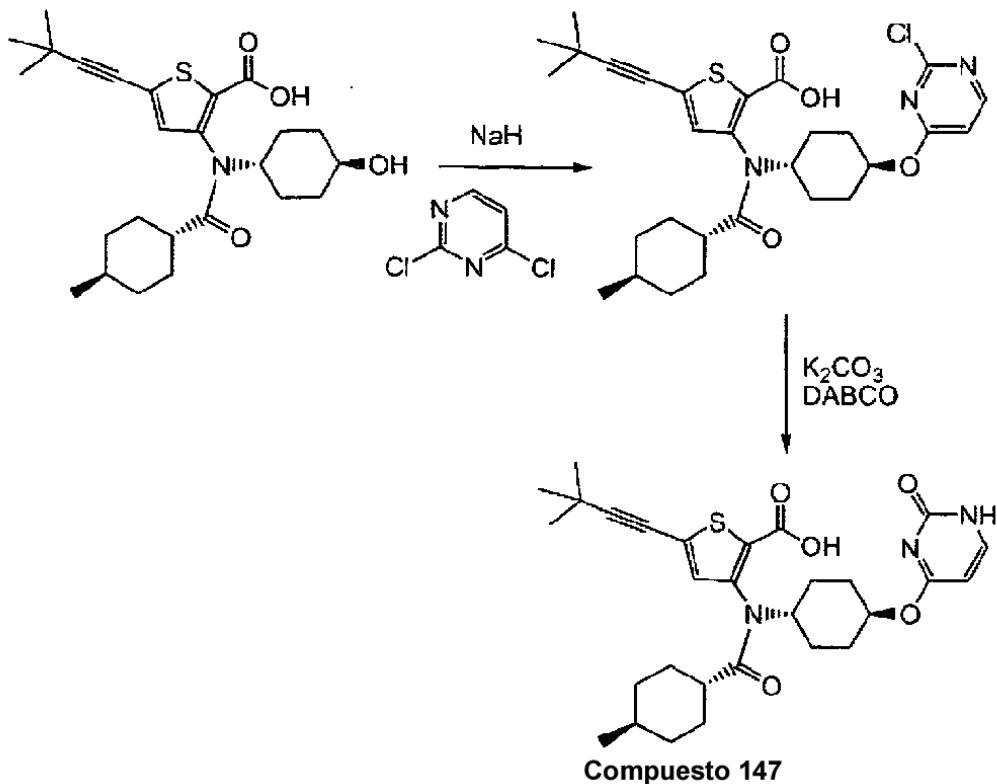
Ejemplo 146 - Compuesto 146: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(3-(piridin-2-iloxi)ciclobutil)ciclohexano-carboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 146

Se preparó de una manera similar al Ejemplo 20 reemplazando 3-fluoropiridina con 2-fluoropiridina. EM (m/z): 495,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 4,57 min.

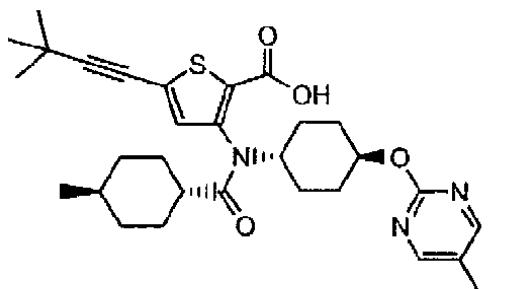
Ejemplo 147 - Compuesto 147: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[trans-4-(2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



- 10 Se trató en porciones ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (211 mg, 0,46 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C con hidruro sódico (110 mg, 2,8 mmol, dispersión al 60 % en aceite). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de 2,4-dicloropirimidina (210 mg, 1,4 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente. Después de que se completara, se añadió acetato de etilo (2-3 ml) y la mezcla se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico (solución acuosa al 10 %, 2-3 ml). Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se pasó a través de un lecho de sílice (eluyente MeOH al 0-5 %:DCM) y se concentró para producir 162 mg de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[trans-4-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico en forma de un aceite impuro de color negro que se llevó hacia adelante sin purificación adicional.
- 15 Una muestra en bruto de ácido (3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[trans-4-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (162 mg, 0,29 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de dioxano:agua (8 ml) y se trató con carbonato potásico (120 mg, 0,87 mmol) y DABCO (27 mg, 0,24 mmol). La

mezcla se calentó a 70 °C durante 4 horas y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se neutralizó mediante la adición de ácido cítrico acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC (columna Gemini; acetonitrilo al 25 %:agua, 2 min; acetonitrilo al 25-100 %:agua, 16 min; acetonitrilo al 100 %, 3 min; conteniendo ambos disolventes ácido trifluoroacético al 0,1 %). Esto dio como resultado 22,6 mg (rendimiento del 8 % en 2 etapas) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (sal TFA): EM (m/z): 537,9 [M-H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 4,14 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

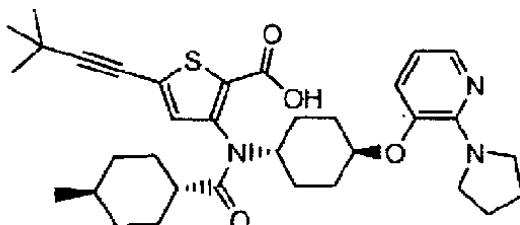
10 Ejemplo 148 - Compuesto 148: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(N-(4-(5-etilprimidin-2-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 148

Se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 reemplazando 2-fluoropiridina con 2-cloro-5-etilpirimidina. EM (m/z): 552,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 5,07 min.

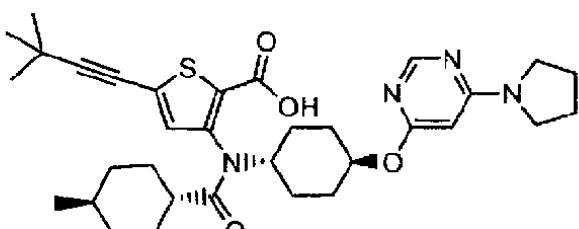
15 Ejemplo 149 - Compuesto 149: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 149

Se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 reemplazando 2-fluoropiridina con 3-fluoro-2-pirrolidin-1-il-piridina. EM (m/z): 592,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 3,76 min.

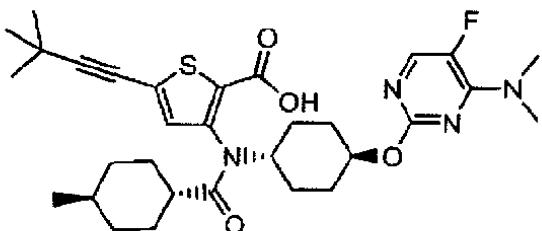
20 Ejemplo 150 - Compuesto 150: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 150

Se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 reemplazando 2-fluoropiridina con 4-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirimidina. EM (m/z): 593,0 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 3,73 min.

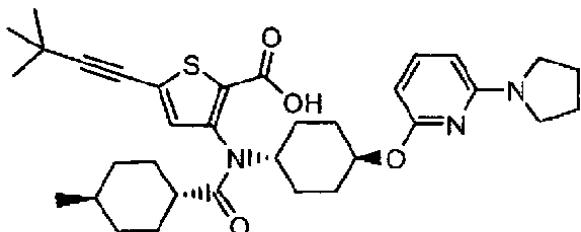
Ejemplo 151 - Compuesto 151: Ácido 3-(N-(4-(4-(dimetilamino)-5-fluoropirimidin-2-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexano-carboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tolfeno-2-carboxílico



Compuesto 151

- 5 Se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 reemplazando 2-fluoropiridina con (2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-il)-dimetilamina. EM (m/z): 585,0 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 3,70 min.

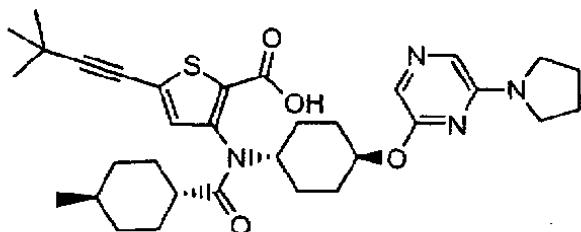
Ejemplo 152 - Compuesto 152: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tolfeno-2-carboxílico



Compuesto 152

- 10 Se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 reemplazando 2-fluoropiridina con 2-bromo-6-pirrolidin-1-il-piridina. EM (m/z): 592,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 4,04 min.

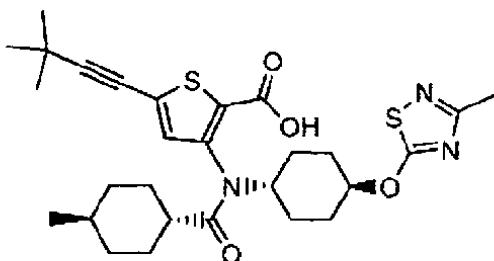
Ejemplo 153 - Compuesto 153: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(6-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tolfeno-2-carboxílico



Compuesto 153

- 15 Se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 reemplazado 2-fluoropiridina con 2-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirazina. EM (m/z): 593,0 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 4,40 min.

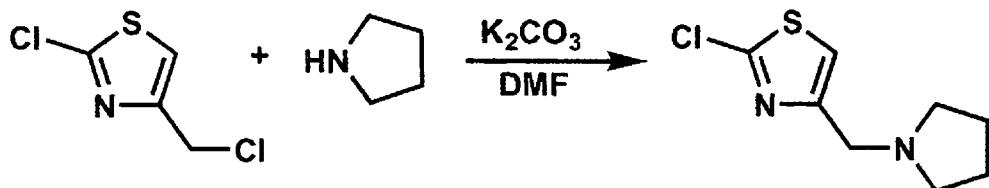
Ejemplo 154 - Compuesto 154: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tolueno-2-carboxílico



Compuesto 154

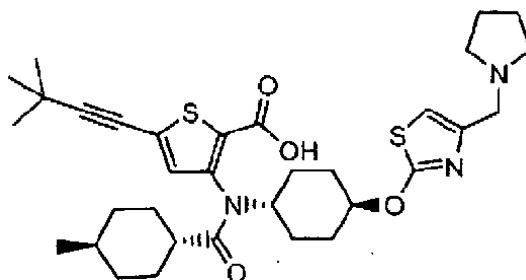
5 Se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 reemplazando 2-fluoropiridina con 5-cloro-3-metil-[1,2,4]-tia- diazol. EM (m/z): 541,8 [M-H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 5,10 min.

Síntesis de 2-Cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-tiazol



10 Se agitaron 2-cloro-4-chlorometil-tiazol (610 mg, 3,6 mmol), pirrolidina (0,4 ml, 4,8 mmol) y carbonato potásico (1,05 g, 7,6 mmol) en DMF (6 ml) durante 5 horas. Después de que se completara, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-5 % [8:1 de EtOH:NH4OH_(ac)]/DCM). Esto dio como resultado 457 mg (rendimiento del 63 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

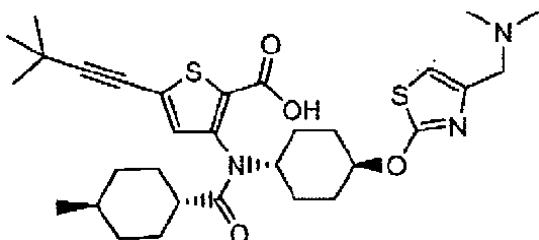
15 Ejemplo 155 - Compuesto 155: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tolueno-2-carboxílico



Compuesto 155

Se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 reemplazando 2-fluoropiridina con 2-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-tiazol. EM (m/z): 612,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 3,66 min.

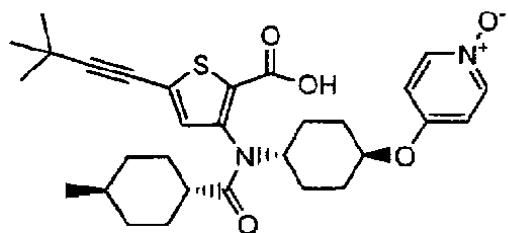
Ejemplo 156 - Compuesto 156: Ácido 3-(N-(4-(4-((dimetilamino)metil)tiazol-2-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexano-carboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiopheno-2-carboxílico



Compuesto 156

- 5 Se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 reemplazando 2-fluoropiridina con 2-cloro-4-(dimetilaminometil)-tiazol (preparado de la misma manera que 2-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-tiazol, sustituyendo pirrolidina por dimetilamina). EM (m/z): 586,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 3,59 min.

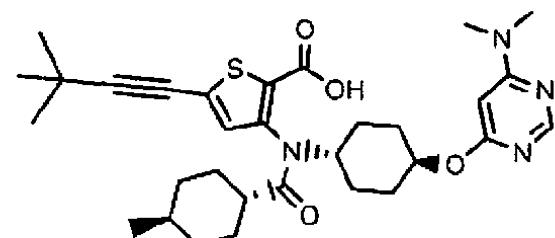
Ejemplo 157 - Compuesto 157: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(piridin-4-iloxi-N-óxido)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiopheno-2-carboxílico



Compuesto 157

- 10 Se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 reemplazando 2-fluoropiridina con 1-óxido de 4-nitro-piridina. EM (m/z): 539,0 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 3,73 min.

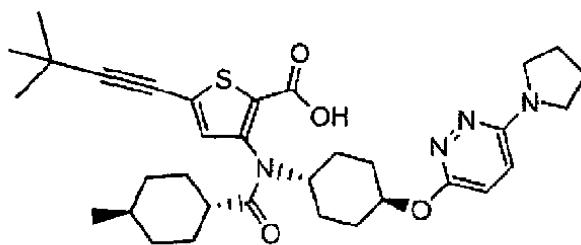
Ejemplo 158 - Compuesto 158: Ácido 3-(N-(4-(6-(dimetilamino)pirimidin-4-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexano-carboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiopheno-2-carboxílico



Compuesto 158

- 15 Se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 reemplazando 2-fluoropiridina con (6-cloro-pirimidin-4-il)-dimetilamina. EM (m/z): 566,9 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 3,87 min.

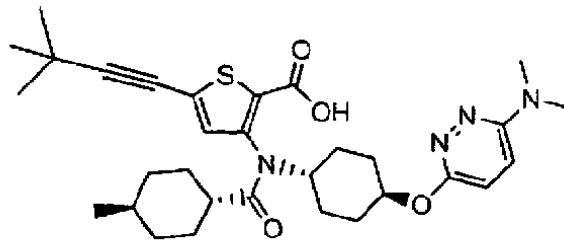
Ejemplo 159 - Compuesto 159: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(6-(pirrolidin-1-il)piridazin-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 159

- 5 Se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 reemplazando 2-fluoropiridina con 3-cloro-6-pirrolidin-1-il-piridazina.
EM (m/z): 592,9 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 3,59 min.

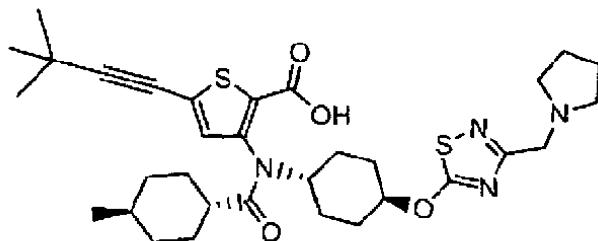
Ejemplo 160 - Compuesto 160: Ácido 3-(N-(4-(6-(dimetilamino)piridazin-3-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 160

- 10 Se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 reemplazando 2-fluoropiridina con (6-cloro-piridazin-3-il)-dimetilamina. EM (m/z): 564,9 [M-H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 3,51 min.

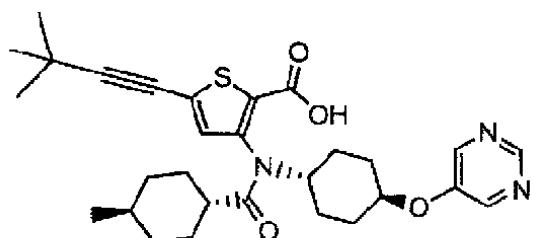
Ejemplo 161 - Compuesto 161: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,4-tiadiazol-5-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 161

- 15 Se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 reemplazando 2-fluoropiridina con 5-cloro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-[1,2,4]-tiadiazol EM (m/z): 613,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 4,88 min.

Ejemplos 162 - Compuesto 162: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(pirimidin-5-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico

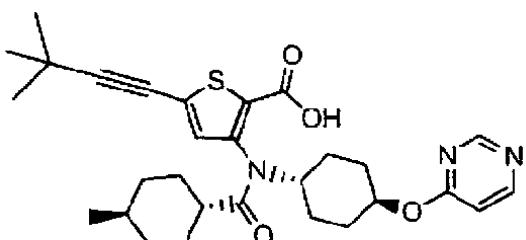


Compuesto 162

Se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 reemplazando 2-fluoropiridina con 5-cloro-pirimidina. EM (m/z): 524,0 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 4,58 min.

5

Ejemplo 163 - Compuesto 163: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(pirimidin-4-iloxi)ciclohexil)ciclohexano-carboxamido)tiofeno-2-carboxílico

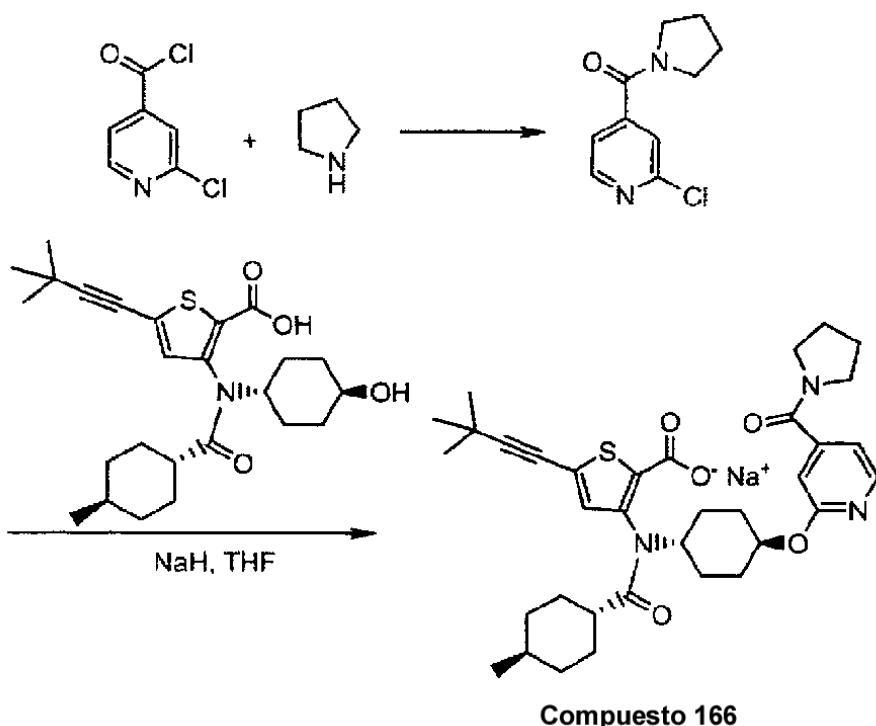


Compuesto 163

Se preparó de una manera similar al Ejemplo 1 reemplazando 2-fluoropiridina con 4-cloro-pirimidina. EM (m/z): 529,1 [M-H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 4,14 min.

10

Ejemplo 166 - Compuesto 166: 5-(3,3-Dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(4-(pirrolidin-1-carbonil)piridin-2-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxilato sódico.

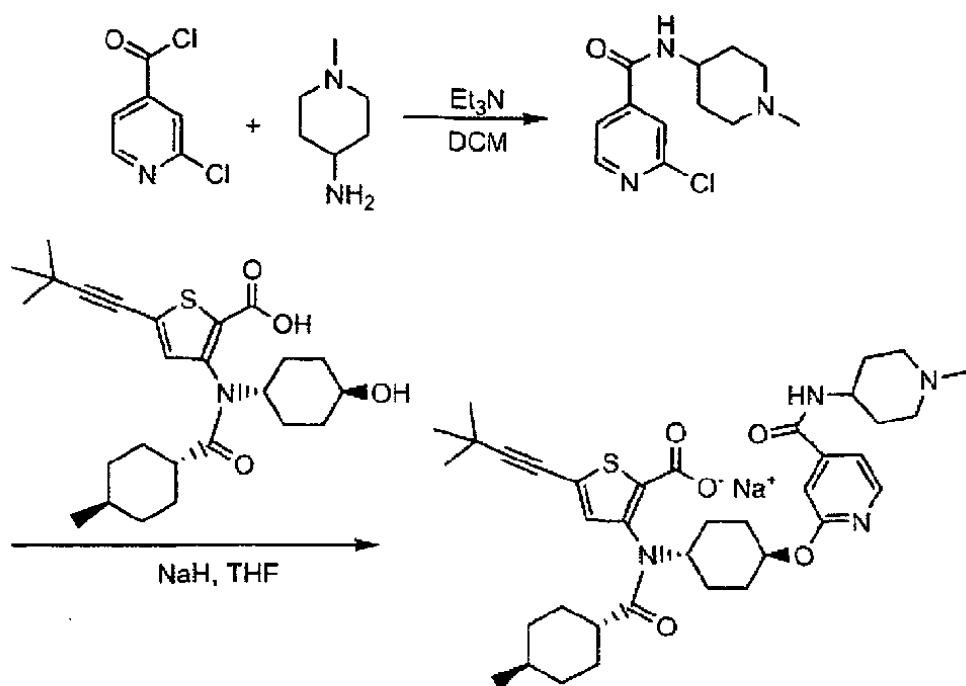


Compuesto 166

Se añadió gota a gota cloruro de 2-cloro-isonicotinoílo puro (500 mg, 2,84 mmol) a una solución de pirrolidina (1,18 ml, 14,2 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C. Después de 30 min, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se repartió entre éter etílico y sat. NaHCO₃. La fase acuosa se separó, se extrajo con éter etílico y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto en forma de un aceite viscoso (614 mg, cuantitativo). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Se añadió en porciones NaH (50 mg de una dispersión en aceite al 60 %, 1,14 mmol) a una solución de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (128 mg, 0,287 mmol) y (2-cloro-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il-metanona de la etapa anterior (300 mg, 1,42 mmol) en THF (5,0 ml) 10 a 0 °C. Después de 5 min, la reacción se calentó a temperatura ambiente y después se calentó a 85 °C durante una noche. La reacción se enfrió, se añadió NaOH acuoso (0,5 ml de una solución 1,0 N) y la reacción se evaporó a sequedad para dar un residuo sólido. El sólido se suspendió en éter etílico y se sometió a ultrasonidos durante varios minutos. La fase etérea se retiró para dar un sólido de color naranja que se secó al vacío y se purificó por 15 cromatografía en columna C₁₈ de fase inversa sobre gel de sílice (agua al 100 % a acetonitrilo al 20 %/agua). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se liofilizaron para dar el producto deseado en forma de un sólido incoloro (30 mg, 16 %). EM (m/z): 618,0 [M-H]⁺; tiempo de retención de HPLC: 6,43 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 167 - Compuesto 167: 3-(N-(4-((1-Metilpiperidin-4-il)carbamoyl)piridin-2-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxilato sódico.

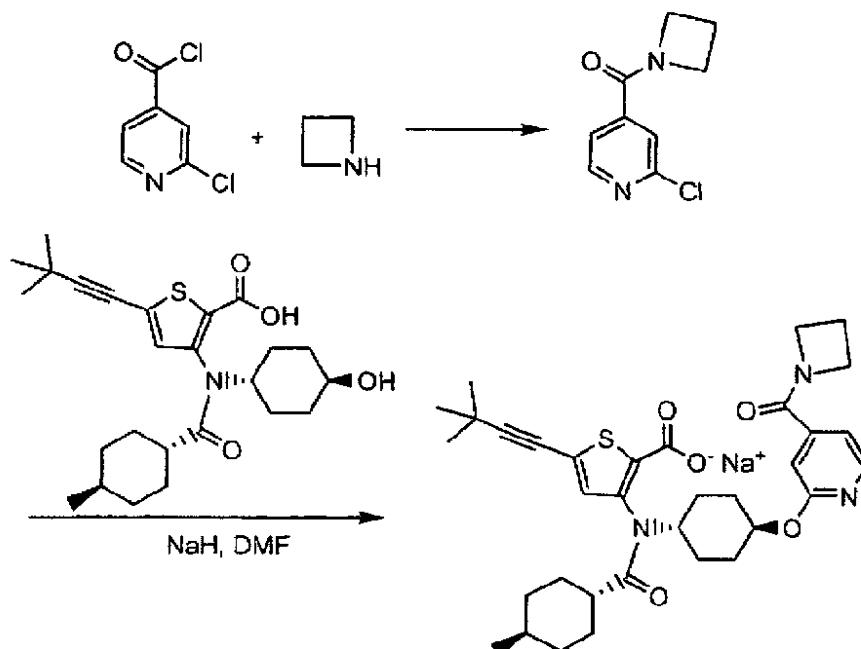


Compuesto 167

20 Se añadió gota a gota cloruro de 2-cloro-isonicotinoílo puro (1,0 g, 5,69 mmol) a una solución de 1-metil-piperidin-4-ilamina (1,0 g, 8,75 mmol) y trietilamina (2,4 ml, 17,22 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0 °C. Después de 1 h, la reacción se evaporó a sequedad y se repartió entre éter etílico y NaHCO₃ sat. La fase acuosa se separó, se extrajo con éter etílico y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (190 mg, 13 %). Se usó en la 25 siguiente etapa sin purificación adicional.

El compuesto del título (23 mg, 20 %) se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 166 usando 2-cloro-N-(1-metilpiperidin-4-il)-isonicotinamida de la etapa anterior en lugar de (2-cloro-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il-metanona: EM (m/z): 663,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 5,59 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 30 0,05 %).

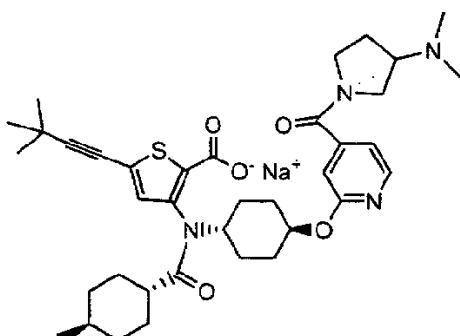
Ejemplo 168 - Compuesto 168: 3-(N-(4-(4-(azetidin-1-carbonil)piridin-2-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxilato sódico.



Compuesto 168

- 5 Se añadió gota a gota azetidina (800 mg, 14,01 mmol) a una solución de cloruro de 2-cloro-isonicotinoilo (500 mg, 2,84 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante un periodo de 90 min y después se evaporó a sequedad. El residuo se repartió entre éter etílico y NaHCO₃ sat. La fase acuosa se separó, se extrajo con éter etílico y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto en forma de un sólido incoloro (291 mg, 55 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 Se añadió en porciones NaH (60 mg de una dispersión al 60 % en aceite, 1,50 mmol) a una solución de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (130 mg, 0,291 mmol) y azetidin-1-il-(2-cloro-piridin-4-il)-metanona de la etapa anterior (290 mg, 1,47 mmol) en DMF (3,0 ml) a 0 °C. Después de 30 min, la reacción se calentó a temperatura ambiente y después se calentó a 85 °C durante 3,5 h. La reacción se enfrió, se añadió NaOH acuoso (0,5 ml de una solución 1,0 N) y la reacción se evaporó a sequedad para dar un residuo sólido. El sólido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C₁₈ sobre gel de sílice (agua al 100 % a acetonitrilo al 20 %/agua). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se liofilizaron para dar el producto deseado en forma de un sólido incoloro (140 mg, 77 %). tiempo de retención de HPCL: 6,41 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).
- 15
- 20

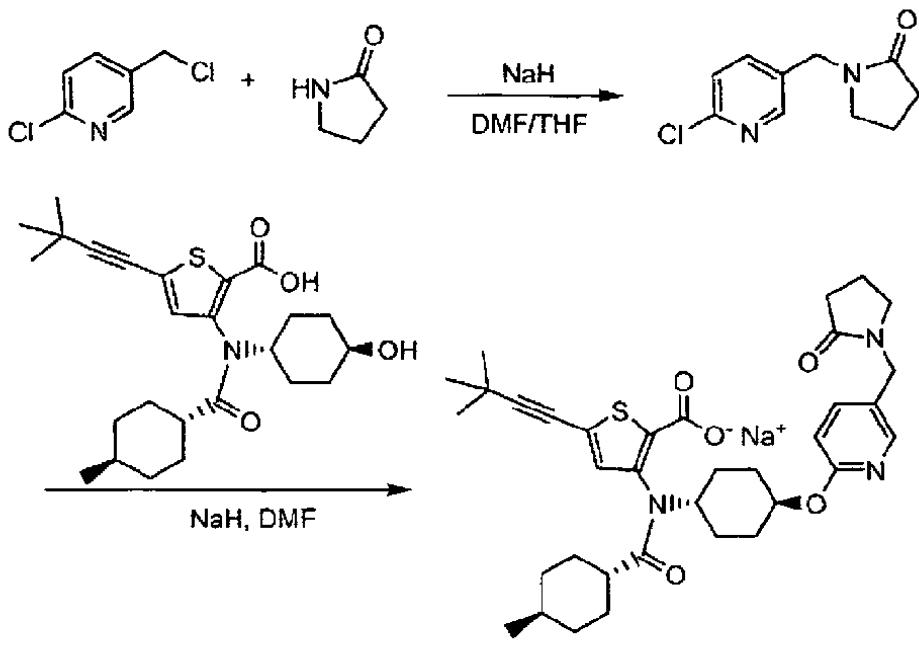
Ejemplo 169 - Compuesto 169: 3-(N-(4-(4-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil)piridin-2-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxilato sódico.



Compuesto 169

El compuesto del título (87 mg, 38 %) se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 168, usando dimetil-pirrolidin-3-ilamina en lugar de azetidina y en la segunda etapa, la reacción se calentó a 65 °C. EM (m/z): 663,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 5,18 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

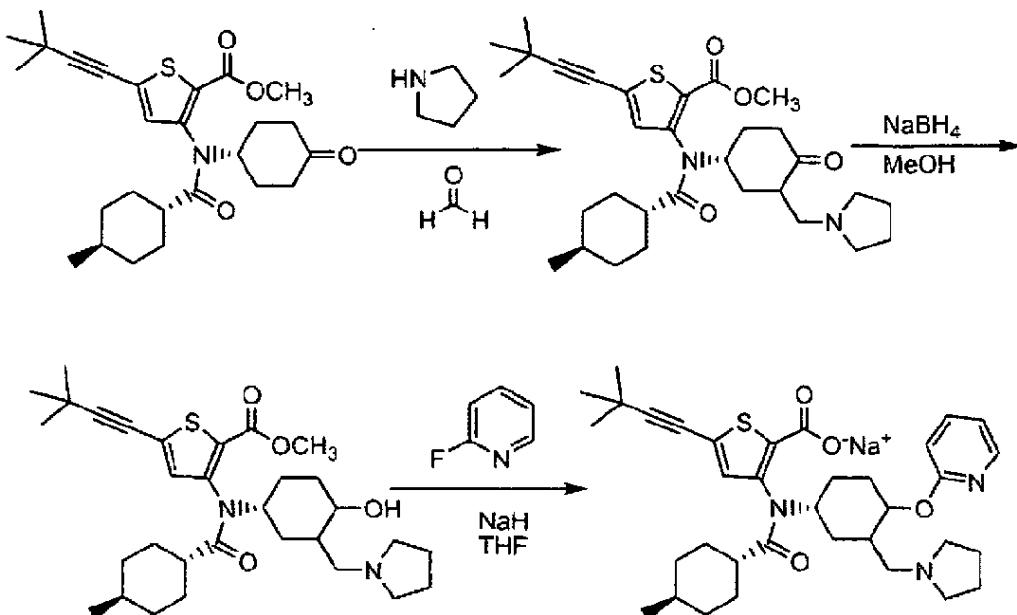
5 Ejemplo 170 - Compuesto 170: 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(5-((2-oxopirrolidin-1-il)methyl)piridin-2-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tofeno-2-carboxilato sódico.



Se añadió en porciones NaH (520 mg de una dispersión al 60 % en aceite, 13,00 mmol) a una solución de 2-pirrolidinona (1,1 g, 13,00 mmol) en DMF/THF (60 ml, 1:10) a 0 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 1,5 h, se añadió 2-cloro-5-clorometil-piridina sólida (2,0 g, 12,34 mmol) junto con una cantidad catalítica de TBAI. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se hidrolizó con la adición de NH₄Cl sat., se concentró a casi sequedad y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con LiCl acuso al 5 % y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un residuo de color naranja oscuro. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (942 mg, 36 %).

- 10 15 El compuesto del título (22 mg, 10 %) se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 168, usando 1-(6-cloro- piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-ona de la etapa anterior en lugar de azetidina. EM (m/z): 618,0 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPLC: 6,00 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 171 - Compuesto 171: 5-(3,3-Dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-((1R)-4-(piridin-2-iloxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexil)ciclohexanocarbonamido)tiофено-2-carboxilato sódico.



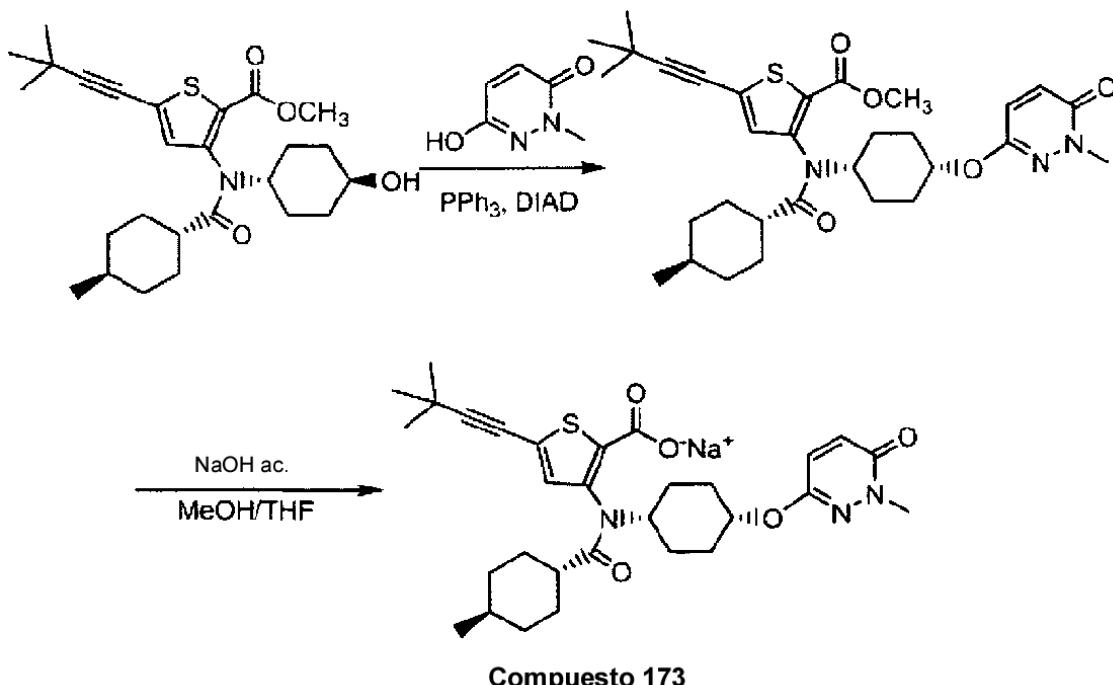
Compuesto 171

5 Se combinaron éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiофено-2-carboxílico (350 mg, 0,76 mmol), HCl de pirrolidina (160 mg, 1,48) y paraformaldehído (100 mg) en etanol (2,5 ml). Se añadió una gota catalítica de HCl concentrado y la reacción se calentó a 85 °C durante 24 h. La reacción se enfrió, se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ sat./agua. La fase acuosa se extrajo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar una espuma que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10 % en diclorometano para proporcionar el producto deseado (262 mg, 63 %) en forma de una espuma incolora.

10 A una solución de la cetona de la etapa anterior (262 mg, 0,484 mmol) en MeOH (5,0 ml) enfriada a 0 °C se le añadió NaBH₄ (40 mg, 1,05 mmol) en varias porciones. Después de agitar durante 2 h, se añadió HCl diluido y la reacción se concentró a sequedad para dar un residuo que se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ sat./salmuera. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en forma de una espuma pálida (275 mg, cuantitativo).

15 Se añadió en una porción NaH (10 mg de una dispersión al 60 % en aceite, 0,25 mmol) a una solución del alcohol de la etapa anterior (43 mg, 0,08 mmol) en THF (1,0 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, se añadió 2-fluoropiridina (0,07 ml, 0,81 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y después se calentó a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió NaOH 1,0 N (0,10 ml) y la reacción se concentró a sequedad para dar un sólido de color naranja. El sólido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C₁₈ sobre gel de sílice (agua al 100 % a acetonitrilo al 50 %/agua) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido incoloro (15 mg, 30 %) después de liofilización. EM (m/z): 606,2 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 5,90 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

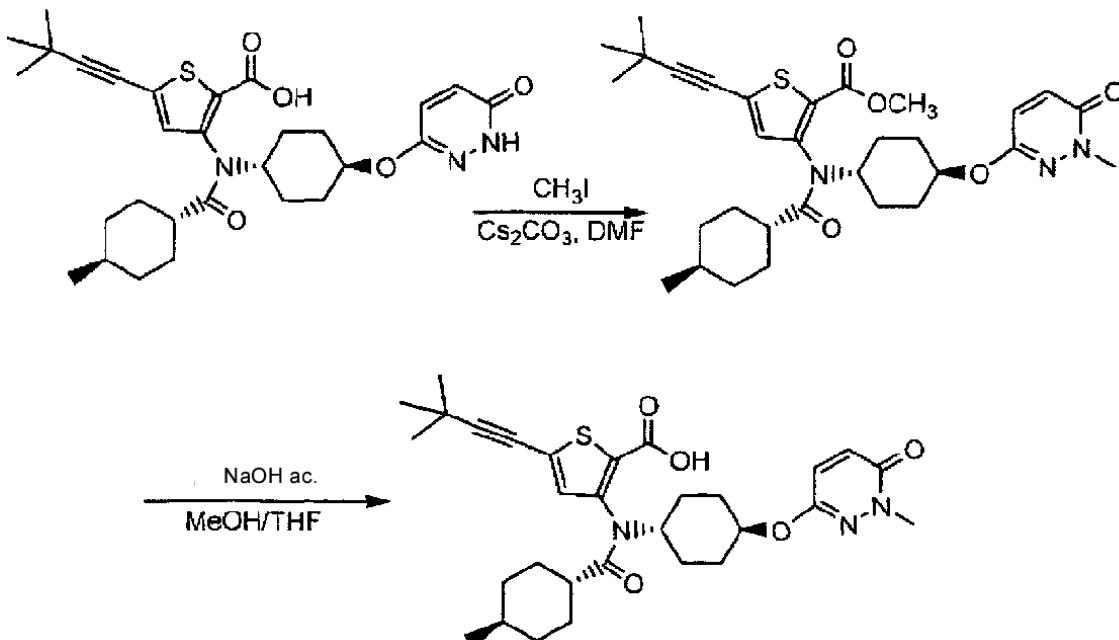
Ejemplo 173 - Compuesto 173: 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxilato sódico.



5 A una solución de éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metilciclohexanocarbonil)-amino]-tiopropano-2-carboxílico (250 mg, 0,54 mmol) y 6-hidroxi-2-metil-2H-piridazin-3-ona (86 mg, 0,68 mmol) en THF (4,0 ml) se le añadió PPh_3 (157 mg, 0,60 mmol) a 0 °C. Se añadió gota a gota DIAD (0,12 ml, 0,60 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió NH_4Cl sat. añadió y la mezcla de reacción se extrajo con éter etílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar una espuma de color amarillo pálido. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 3 % en diclorometano proporcionó 335 mg del producto deseado en forma de una espuma incolora que estaba contaminada con óxido de trifenilfosfina.

10 10 A una solución del éster metílico de la etapa anterior (335 mg, asumida 0,50 mmol) en metanol (0,75 ml) y THF (0,75 ml) se le añadió NaOH acuoso (0,75 ml de una solución 1,0 N) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 90 , la reacción se concentró a sequedad para dar un sólido de color amarillo pálido. La purificación por cromatografía en columna de fase inversa C_{18} sobre gel de sílice (agua al 100 % a acetonitrilo al 5 %/agua) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido incoloro (28 mg, 9 % en dos etapas) después de liofilización. Tiempo de retención de HPCL: 6,00 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

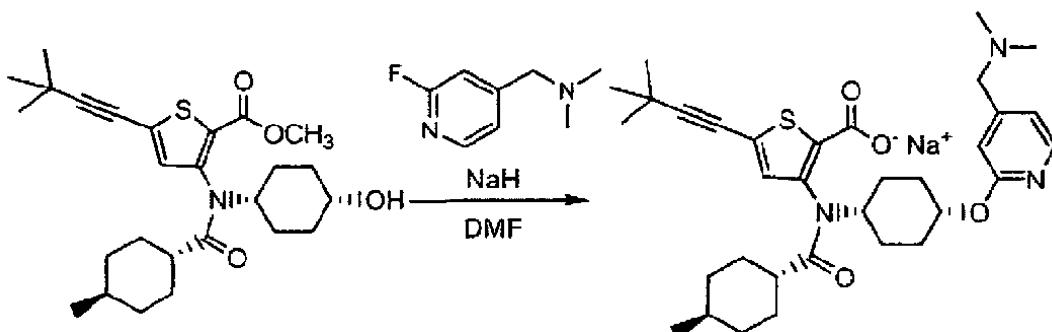
Ejemplo 174 - Compuesto 174: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico.



Compuesto 174

- 5 Se añadió Cs_2CO_3 (90 mg, 0,28 mmol) a una solución de éster metílico del ácido (5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(4-metilciclohexanocarbonil)-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico (50 mg, 0,09 mmol) en DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 min, se añadió yoduro de metilo puro (40 mg, 0,28 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se filtró, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y LiCl acuoso al 5 %. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar una espuma de color naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 A una solución del éster metílico en bruto de la etapa anterior (asumida 0,09 mmol) en metanol (0,50 ml) y THF (0,50 ml) se le añadió NaOH acuoso (0,10 ml de una solución 1,0 N) a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y después de 90 min, la reacción se evaporó a sequedad para dar un sólido incoloro. La purificación por cromatografía en columna de fase inversa C_{18} sobre gel de sílice (agua al 100 % a acetonitrilo al 20 %/agua) proporcionó un sólido incoloro que se recogió en una cantidad mínima de agua y se acidificó con HCl 1,0 N para dar un precipitado incoloro que se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (19 mg, 37 % en dos etapas). EM (m/z): 553,9 [M+]; tiempo de retención de HPCL: 4,50 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).
- 15

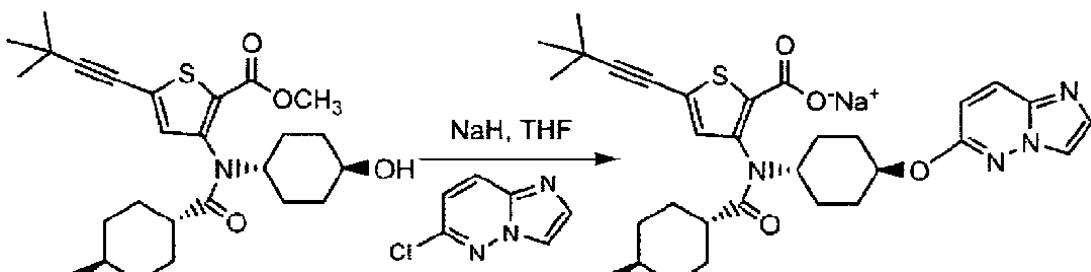
Ejemplo 175 - Compuesto 175: 3-(N-(4-(4-((dimetilamino)metil)piridin-2-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiopheno-2-carboxilato sódico.



Compuesto 175

Se añadió NaH (65 mg de una dispersión al 60 % en aceite, 1,62 mmol) una solución de éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[(4-hidroxiciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (155 mg, 0,34 mmol) y (2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-dimetilamina (130 mg, 0,84 mmol) en DMF (4,0 ml) a 0 °C. Después de 5 min, la reacción se calentó a temperatura ambiente y después se calentó a 65 °C durante 2 h. La reacción se enfrió, se añadió NaOH acuoso (0,5 ml de una solución 1,0 N) y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía en columna de fase inversa C₁₈ sobre gel de sílice (agua al 100 % a acetonitrilo al 20 %/agua) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido incoloro (62 mg, 31 %) después de liofilización. EM (m/z): 580,2 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 5,05 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

10 Ejemplo 176 - Compuesto 176: 5-(3,3-Dimetilbut-1-inil)-3-(N-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocboxamido)tiofeno-2-carboxilato sódico.

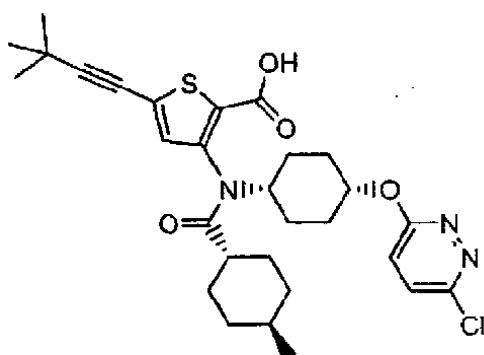


Compuesto 176

15 Se añadió NaH (30 mg de una dispersión al 60 % en aceite, 0,75 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[(4-hidroxiciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (100 mg, 0,22 mmol) y 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina (167 mg, 1,08 mmol) en THF (4,0 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80 °C durante una noche, se enfrió, se añadió NaOH acuoso (1,0 ml de una solución 1,0 N) y la reacción se evaporó a sequedad para dar un sólido de color pardo. La purificación por cromatografía en columna de fase inversa C₁₈ sobre gel de sílice (agua al 100 % a acetonitrilo al 30 %/agua) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido (17 mg, 14 %) después de liofilización. EM (m/z): 563,0 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 5,55 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

20 Los Ejemplos 177-183 se prepararon por los mismos procedimientos descritos para tanto el Ejemplo 173 como el 175, sustituyendo el heterociclo adecuado.

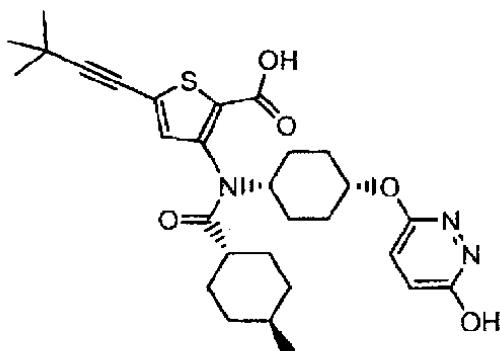
Ejemplo 177 - Compuesto 177: Ácido 3-(N-(4-(6-cloropiridazin-3-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxilico



Compuesto 177

25 EM (m/z): 558,1 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 3,16 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

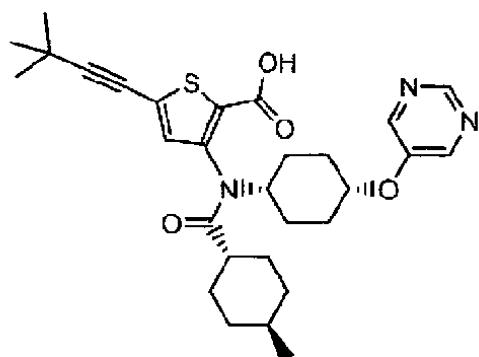
Ejemplo 178 - Compuesto 178: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(N-(4-(6-hidroxipiridazin-3-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 178

EM (m/z): 540,2 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 2,96 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

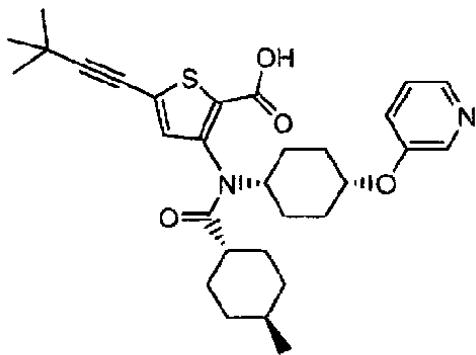
Ejemplo 179 - Compuesto 179: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(pirimidin-5-iloxi)ciclohexil)ciclohexano-carboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 179

EM (m/z): 524,2 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 2,46 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

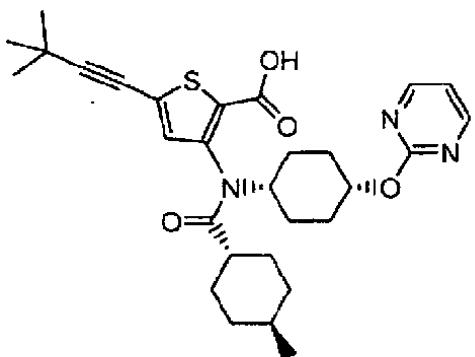
Ejemplo 180 - Compuesto 180: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(piridin-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexano-carboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 180

EM (m/z): 523,2 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 2,14 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

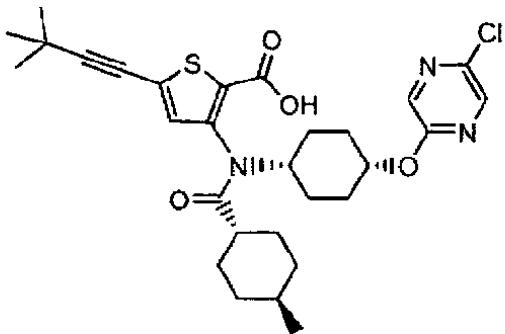
Ejemplo 181 - Compuesto 181: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(pirimidin-2-iloxi)ciclohexil)ciclohexano-carboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 181

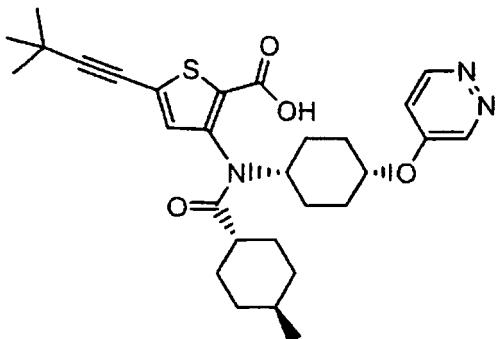
5 EM (m/z): 524,2 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 2,49 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 182 - Compuesto 182: Ácido 3-(N-(4-(5-cloropirazin-2-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 182

10 Ejemplo 183 - Compuesto 183: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(piridazin-4-iloxi)ciclohexil)ciclohexano-carboxamido)tiofeno-2-carboxílico

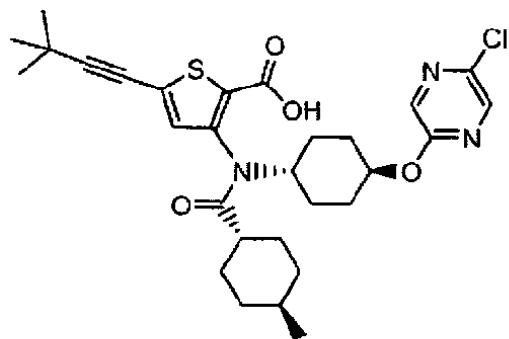


Compound 183

EM (m/z): 524,2 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,02 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

15 Los Ejemplos 184 y 185 se prepararon por el mismo procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1, sustituyendo el heterocírculo adecuado.

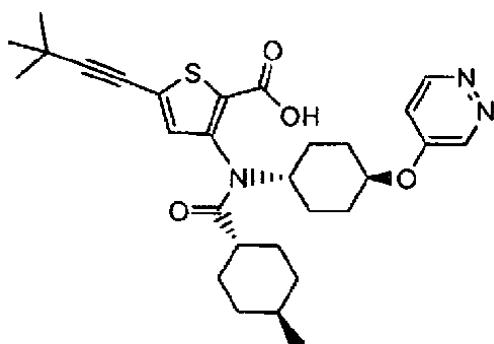
Ejemplo 184 - Compuesto 184: Ácido 3-(N-(4-(5-cloropirazin-2-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 184

EM (m/z): 558,1 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,32 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

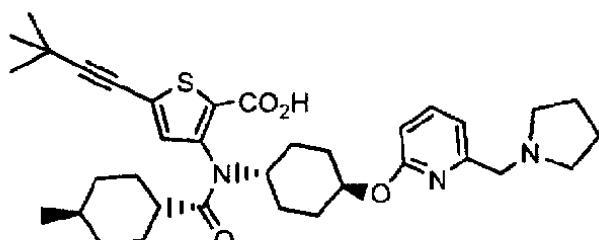
Ejemplo 185 - Compuesto 185: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(piridazin-4-iloxi)ciclohexil)ciclohexano-carboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 185

EM (m/z): 524,1 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 3,71 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

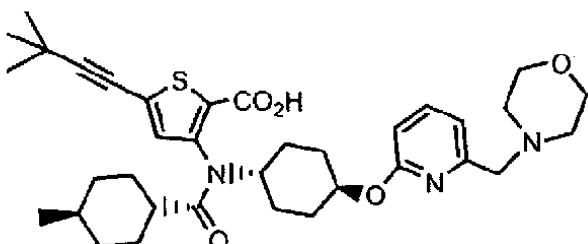
Ejemplo 187 - Compuesto 187: Ácido 3-[[(4-(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 187

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 27, usando (2-fluoro-piridin-6-ilmetil) pirrolidina (preparada a partir de 2-fluoro-piridin-6-carbaldehído y pirrolidina de manera análoga al Ejemplo 27) en lugar de 2-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina: EM (m/z):606,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 3,65 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

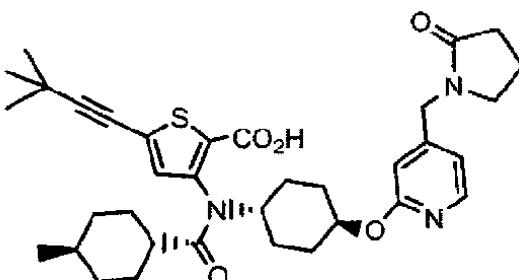
Ejemplo 188 - Compuesto 188: Ácido 3-[[-4-(6-morfolin-1-ilmetil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]- (4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 188

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 27, usando 4-(2-cloro-piridin-6-ilmetil) morfolina (preparada a partir de 2-cloro-piridin-6-carbaldehído y morfolina) en lugar de 2-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina: EM (m/z): 622,0 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 3,58 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

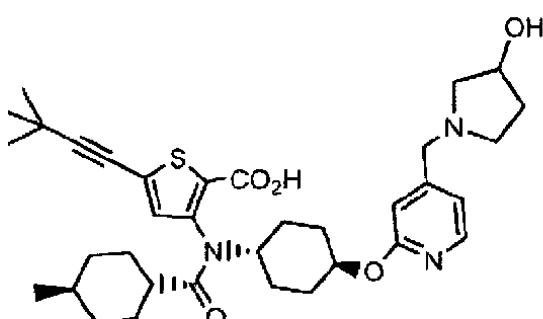
Ejemplo 189 – Compuesto 189: Ácido 3-[[-4-(4-pirrolidin-2-ona-1-ilmetil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]- (4-metil-ciclohexanecarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 189

- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 27, usando 4-(2-cloro-piridin-4-ilmetil) pirrolidin-2-ona (preparada a partir de 4-bromometil-2-cloro-piridina y pirrolidin-2-ona) en lugar de 2-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina: EM (m/z): 618,3 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 4,20 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

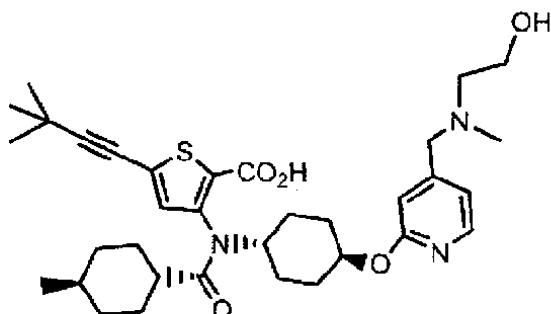
- 15 Ejemplo 190 - Compuesto 190: Ácido 3-[[-4-(4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]- (4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 190

- 20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 27, usando 4-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil) pirrolidin-3-ol (preparada a partir de 2-fluoro-piridin-4-carbaldehído y pirrolidin-3-ol) en lugar de 2-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina: EM (m/z): 622,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 3,55 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

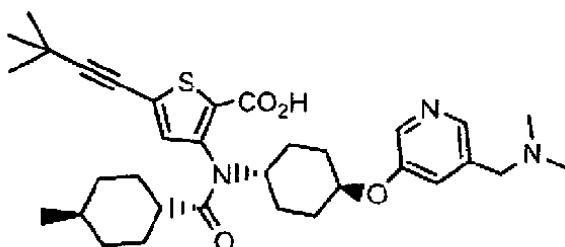
Ejemplo 191 - Compuesto 191: Ácido 3-[{4-[4-{[(2-hidroxi-etil)-metilamino]-1-ilmetil}-piridin-2-iloxi]-ciclohexil}(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 191

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 27, usando 2-[(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)-metilamino]-etanol (preparada a partir de 2-fluoro-piridin-4-carbaldehído y 2-metilamino-ethanol) en lugar de 2-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina: EM (m/z): 610,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 3,54 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

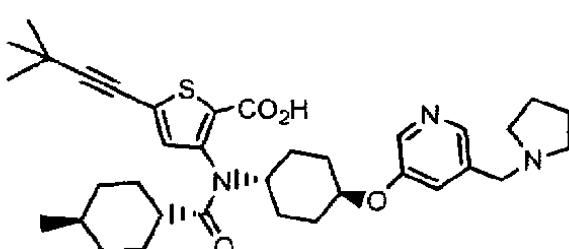
Ejemplo 192 - Compuesto 192: Ácido 3-[{4-(5-dimetilaminometil-piridin-3-iloxi)-ciclohexil}(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 192

- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 27, usando (5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-dimetilamina (preparada a partir de 5-fluoro-piridin-3-carbaldehído y dimetilamina) en lugar de 2-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina: EM (m/z): 580,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 4,30 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

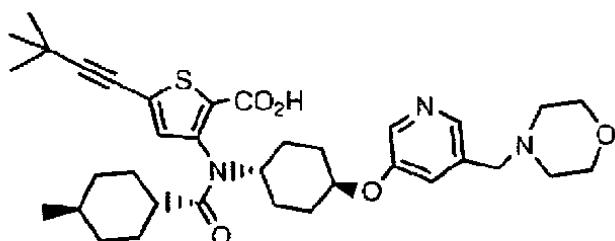
- 15 Ejemplo 193 - Compuesto 193: Ácido 3-[{4-(5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-iloxi)-ciclohexil}(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 193

- 20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 27, usando (3-fluoro-5-pirrolidin-1-ilmetil)-piridina (preparada a partir de 5-fluoro-piridin-3-carbaldehído y pirrolidina) en lugar de 2-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina: EM (m/z): 606,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 3,38 min (acetonitrilo al 2-98 %: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %)

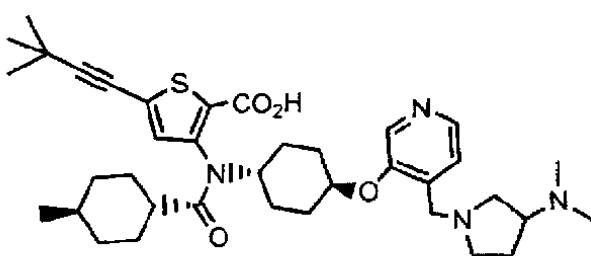
Ejemplo 194 - Compuesto 194: Ácido 3-[[-4-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]- (4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 194

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 27, usando (5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-morfolina (preparada a partir de 5-fluoro-piridin-3-carbaldehído y morfolina) en lugar de 2-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina: EM (m/z): 622,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 3,39 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

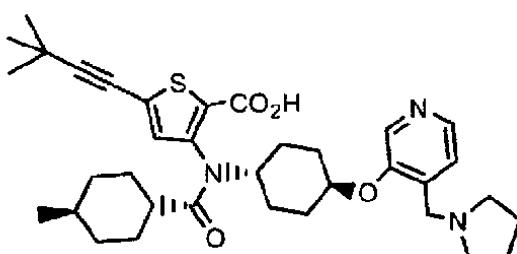
Ejemplo 195 - Compuesto 195: Ácido 3-[[-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]- (4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 195

- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 27, usando [1-(3-fluoro-piridin-4-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-dimetilamina (preparada a partir de 3-fluoro-piridin-4-carbaldehído y dimetil-pirrolidin-3-ilamina) en lugar de 2-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina: EM (m/z): 649,3 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 2,98 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

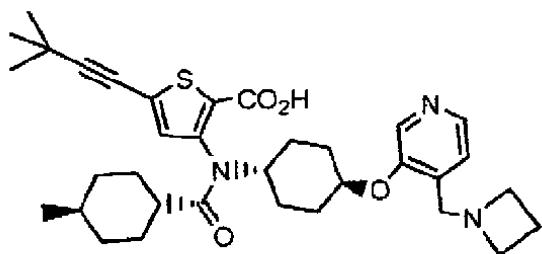
- 15 Ejemplo 196 - Compuesto 196: Ácido 3-[[-4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]- (4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 196

- 20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 27, usando 3-fluoro-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina (preparada a partir de 3-fluoro-piridin-4-carbaldehído y pirrolidina) en lugar de 2-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina: EM (m/z): 606,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 3,23 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

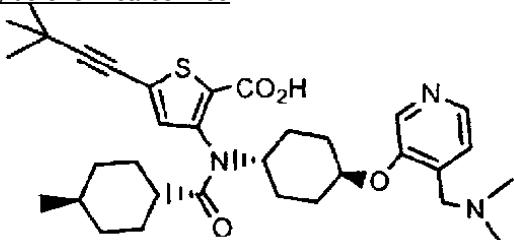
Ejemplo 197 - Compuesto 197: Ácido 3-[[-4-(4-azetidin-1-ilmetil-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]- (4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 197

5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 27, usando 4-azetidin-1-ilmetil-3-fluoro-piridina (preparada a partir de 3-fluoro-piridin-4-carbaldehído y azetidina) en lugar de 2-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina: EM (m/z): 592,3 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 3,18 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 198 - Compuesto 198: Ácido 3-[[-4-(4-dimetilaminometil-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]- (4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



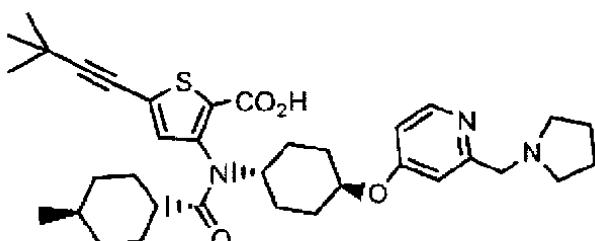
Compuesto 198

10

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 27, usando (3-fluoro-piridin-4-ilmetil)-dimetilamina (preparada a partir de 3-fluoro-piridin-4-carbaldehído y dimetilamina) en lugar de 2-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina: EM (m/z): 580,2 [M+H]⁺; Tiempo de retención de HPLC 3,18 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

15

Ejemplo 199 - Compuesto 199: Ácido 3-[[-4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-4-iloxi)-ciclohexil]- (4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico

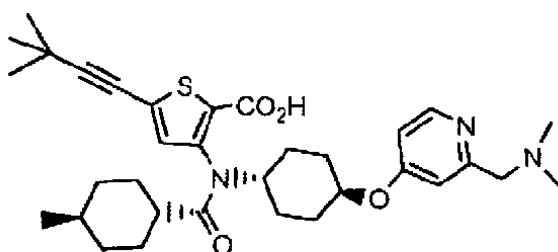


Compuesto 199

20

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 27, usando 4-cloro-2-pirrolidin-1-ilmetil-piridina (preparada a partir de 4-cloro-piridin-2-carbaldehído y pirrolidina) en lugar de 2-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina: EM (m/z): 606,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 3,46 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

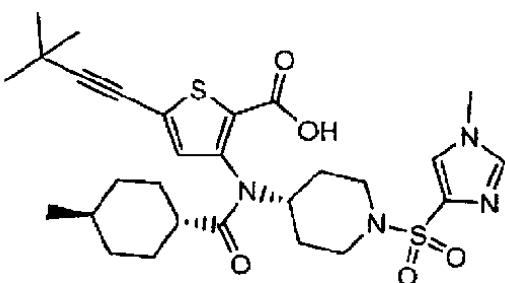
Ejemplo 200 - Compuesto 200: Ácido 3-[[-4-(2-dimetilaminometil-piridin-4-iloxi)-ciclohexil]- (4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 200

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 27, usando (4-cloro-piridin-2-ilmetil)-dimetilamina (preparada a partir de 4-cloro-piridin-2-carbaldehído y dimetilamina) en lugar de 2-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetilpiridina: EM (m/z): 580,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 3,43 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

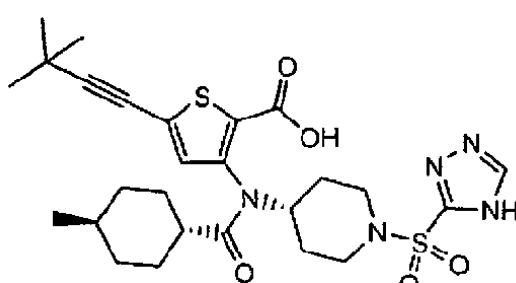
Ejemplo 201 - Compuesto 201: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 201

- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 140, usando 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo cloruro en lugar de cloruro de piridin-2-carbonilo: EM (m/z): 575,1 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,34 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con 0,05 % ácido trifluoroacético; desarrollo de 6 min).

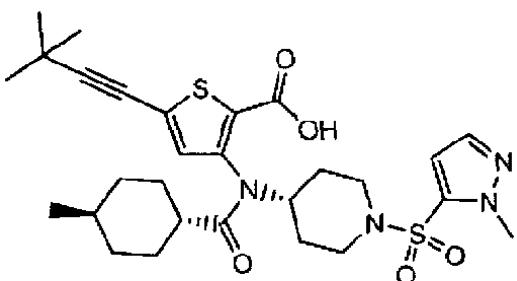
15 Ejemplo 202 - Compuesto 202: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonil)-piperidin-4-il]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 202

- El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 140, usando cloruro de 4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonilo en lugar de cloruro de piridin-2-carbonilo: EM (m/z): 561,7 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,34 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

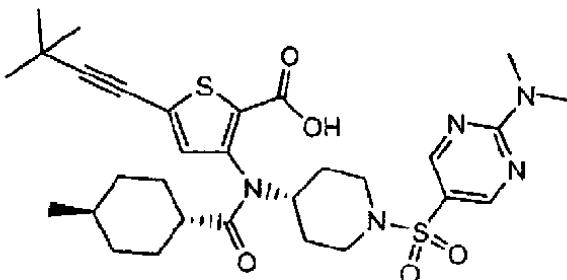
Ejemplo 203 - Compuesto 203: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(2-metil-2H-pirazol-3-sulfonil)-piperidin-4-il]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 203

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 140, usando cloruro de 2-metil-2H-pirazol-3-sulfonilo cloruro en lugar de cloruro de piridin-2-carbonilo: EM (m/z): 575,1 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,85 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

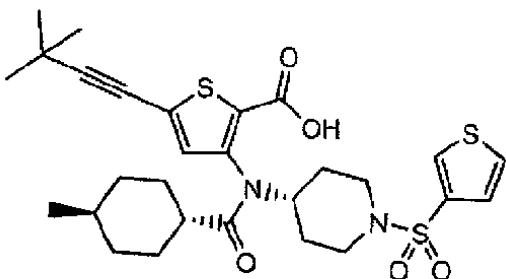
Ejemplo 204 – Compuesto 204: Ácido 3-[[1-(2-dimetilamino-pirimidin-5-sulfonil)-piperidin-4-il]-[4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 204

- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 140, usando cloruro de 2-dimethylamino-pirimidin-5-sulfonilo en lugar de cloruro de piridin-2-carbonilo: EM (m/z): 616,1 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 5,00 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

Ejemplo 205 - Compuesto 205: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(tiofeno-3-sulfonil)-piperidin-4-il]-amino]-tiofeno-2-carboxílico

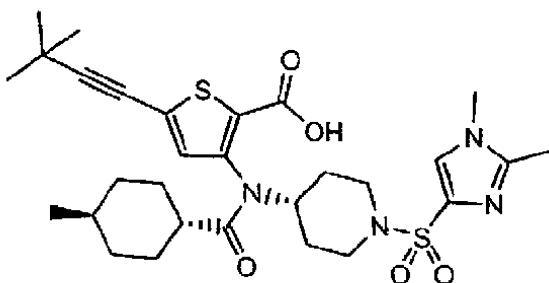


Compuesto 205

15

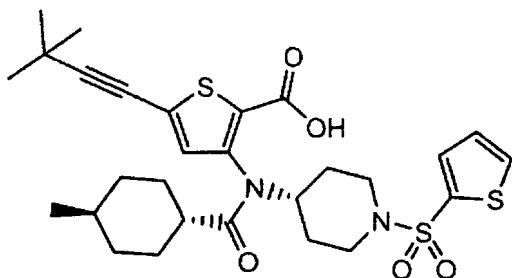
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 140, usando cloruro de tiofeno-3-sulfonilo en lugar de cloruro de piridin-2-carbonilo: EM (m/z): 576,9 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,94 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

Ejemplo 206 - Compuesto 206: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperidin-4-il]-[4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico

**Compuesto 206**

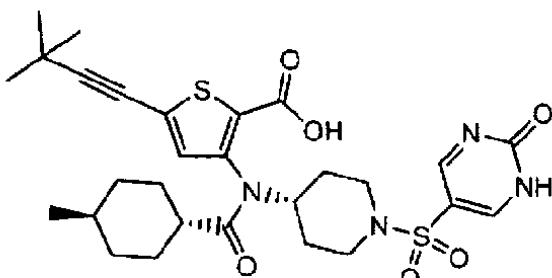
5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 140, usando 1,2-dimetil-1H-imidazol- 4-sulfonilo cloruro en lugar de cloruro de piridin-2-carbonilo: EM (m/z): 589,1 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,14 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

Ejemplo 207 - Compuesto 207: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-amino]tiofeno-2-carboxílico

**Compound 207**

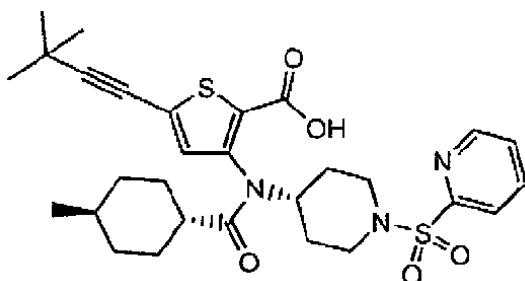
10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 140, usando cloruro de tiofeno-2-sulfonilo en lugar de cloruro de piridin-2-carbonilo: EM (m/z): 576,9 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 5,02 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

Ejemplo 208 - Compuesto 208: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-5-sulfonil)-piperidin-4-il]-amino]-tiofeno-2-carboxílico

**Compuesto 208**

15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 140, usando cloruro de 2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-5-sulfonilo en lugar de cloruro de piridin-2-carbonilo: EM (m/z): 589,1 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,22 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

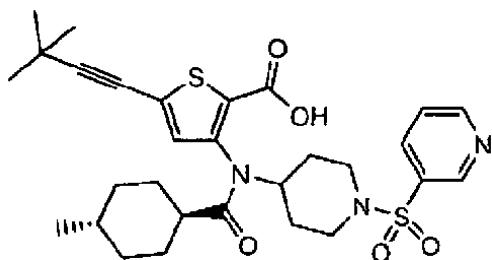
Ejemplo 209 – Compuesto 209: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(piridin-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-amino-tiofen-2-carboxílico



Compuesto 209

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 140, usando cloruro de piridin-2-sulfonilo en lugar de cloruro de piridin-2-carbonilo: EM (m/z): 572,2 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,71 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

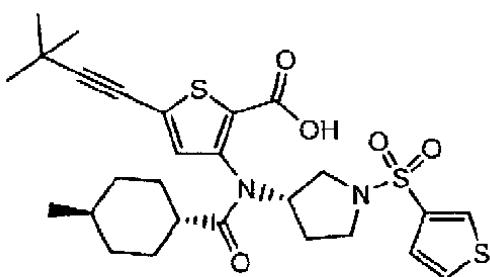
Ejemplo 210 - Compuesto 210: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(piridin-3-sulfonil)-piperidin-4-il]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 210

- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 140, usando cloruro de piridin-3-sulfonilo en lugar de cloruro de piridin-2-carbonilo: EM (m/z): 572,2 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,67 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

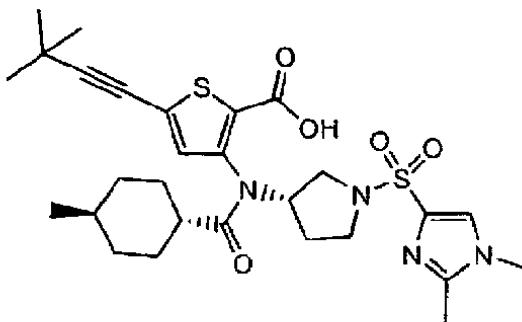
Ejemplo 211 - Compuesto 211: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(tiofeno-3-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 211

- 15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 142, usando cloruro de tiofeno-3-sulfonilo en lugar de cloruro de piridin-2-carbonilo: EM (m/z): 563,0 [M+H]; Tiempo de retención de HPLC: 4,82 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 in..

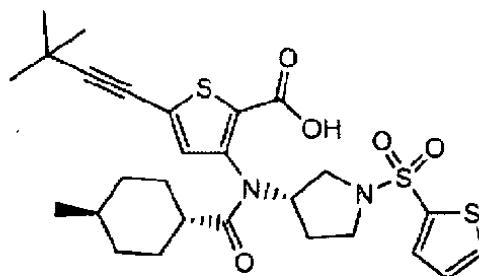
Ejemplo 212 - Compuesto 212: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-
(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 212

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 142, usando cloruro de 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonilo en lugar de cloruro de piridin-2-carbonilo: EM (m/z): 575,1 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,13 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

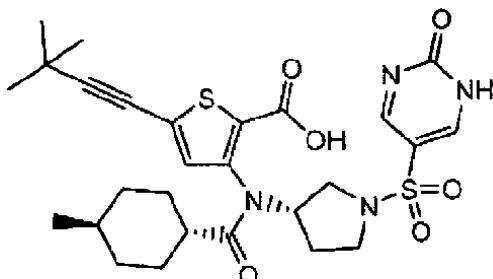
Ejemplo 213 - Compuesto 213: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(tiofeno-2-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 213

- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 142, usando cloruro de tiofeno-2-sulfonilo en lugar de cloruro de piridin-2-carbonilo: EM (m/z): 563,1 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,88 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

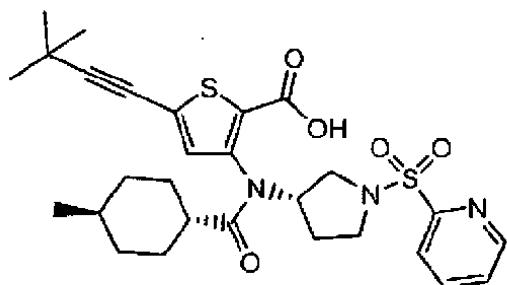
Ejemplo 214 - Compuesto 214: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-5-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 214

- 15 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 142, usando cloruro de 2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-5-sulfonilo en lugar de cloruro de piridin-2-carbonilo: EM (m/z): 575,1 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,10 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

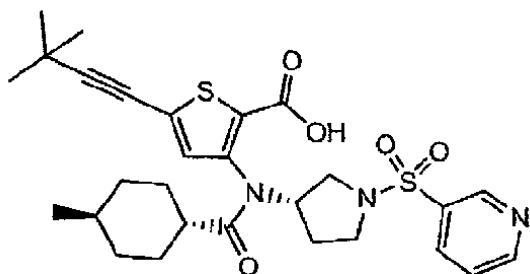
Ejemplo 215 - Compuesto 215: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(piridin-2-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 215

- 5 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 142, usando cloruro de piridin-2-sulfonilo en lugar de cloruro de piridin-2-carbonilo: EM (m/z): 558,2 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,47 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

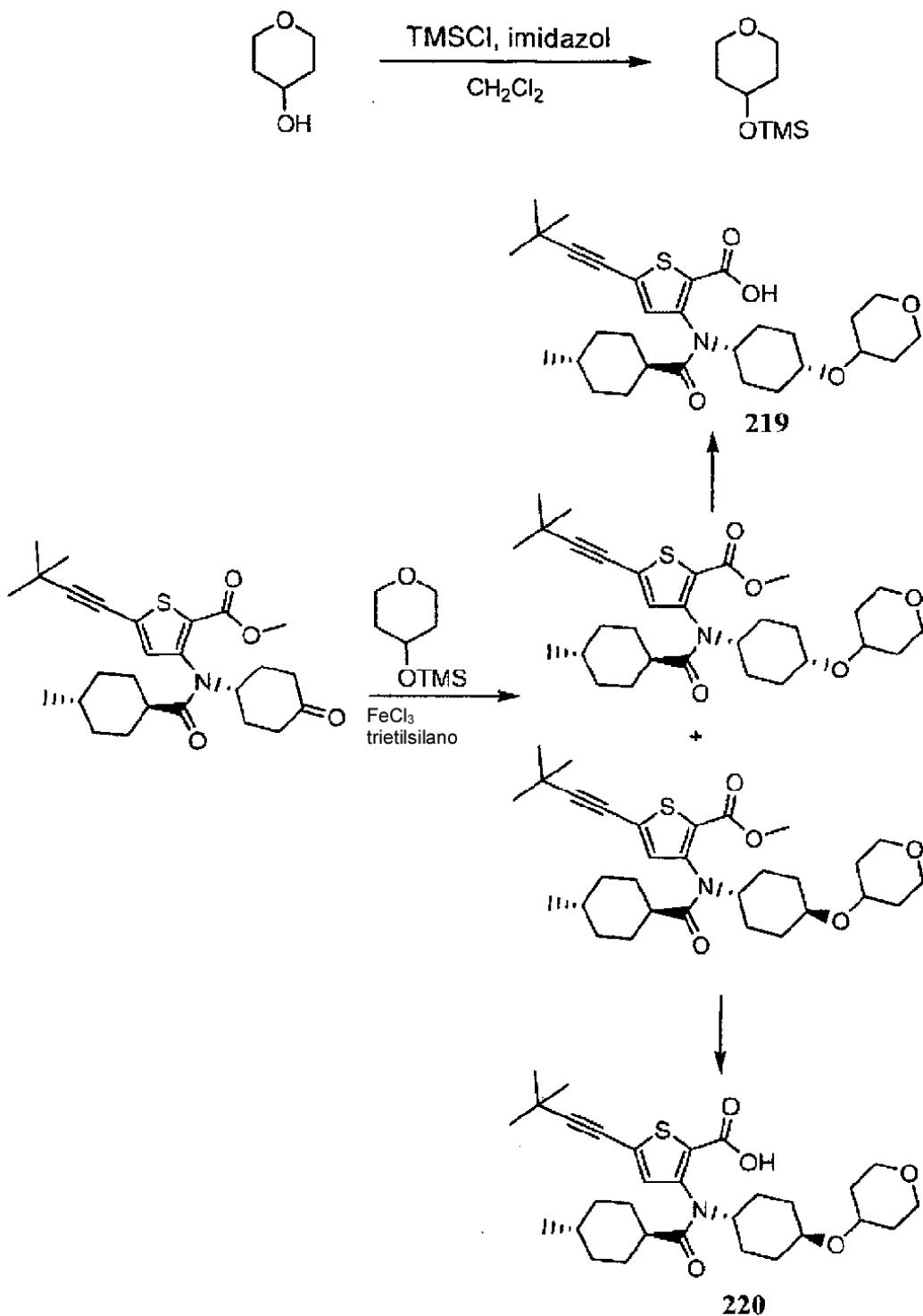
Ejemplo 216 - Compuesto 216: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[1-(piridin-3-sulfonil)-pirrolidin-3-il]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 216

- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 142, usando cloruro piridin-3-sulfonilo en lugar de cloruro de piridin-2-carbonilo: EM (m/z): 558,2 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,56 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

Ejemplos 219 y 220 - Compuesto 219: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1r,4R)-4-methyl-N-((1r,4R)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiopreno-2-carboxílico y Compuesto 220: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1r,4R)-4-methyl-N-((1s,4S)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiopreno-2-carboxílico



5

Se disolvió tetrahidro-4-piranol (1 g, 9,8 mmol) en 30 ml de cloruro de metileno. A esto, se le añadió imidazol (1,7 g, 24,5 mmol), seguido de TMSCl (1,5 ml, 11,76 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se lavó con bicarbonato sódico acuoso semisaturado y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . Los sólidos se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 1,6 g de trimetil(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)silano en forma de un líquido transparente.

10

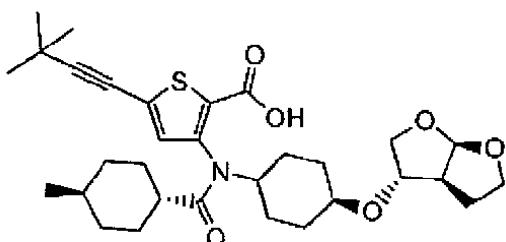
A una mezcla de cloruro de hierro (III) (3,6 mg, 0,022 mmol) y 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1r,4R)-4-metil-N-(4-oxociclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,22 mmol) en 0,7 ml de nitrometano se le añadieron sucesivamente trimetil(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)silano (77 mg, 0,44 mmol) y trietilsilano (31 ml, 0,264 mmol), con agitación a 0 °C en una atmósfera de argón. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente

5 y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con un tampón fosfato. Los materiales orgánicos se extrajeron con cloruro de metileno, se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Los sólidos se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo /H₂O con TFA al 0,1 % para proporcionar 36 mg de 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1r,4R)-4-metil-N-((1r,4R)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxilato de metilo (pico frontal) y 20 mg de 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1r,4R)-4-metil-N-((1s,4S)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxilato de metilo (pico trasero).

10 Se disolvieron 30 mg de 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1r,4R)-4-metil-N-((1r,4R)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxilato de metilo en 2 ml de THF:H₂O:MeOH (3:1:2) y a esto se le añadió 0,3 ml de LiOH 1 N. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se retiró y se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo/H₂O con TFA al 0,1 %, para proporcionar 24 mg de ácido 15 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1r,4R)-4-metil-N-((1r,4R)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. EM (m/z): 529,7 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,76 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

20 Se disolvieron 15 mg de 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1r,4R)-4-metil-N-((1s,4S)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxilato de metilo en 1 ml de THF:H₂O:MeOH (3:1:2) y a la solución se le añadieron 0,15 ml de LiOH 1 N. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se retiró y se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo /H₂O con TFA al 0,1 % para proporcionar 7 mg de ácido 25 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1r,4R)-4-metil-N-((1s,4S)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. EM (m/z): 530,0 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,94 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

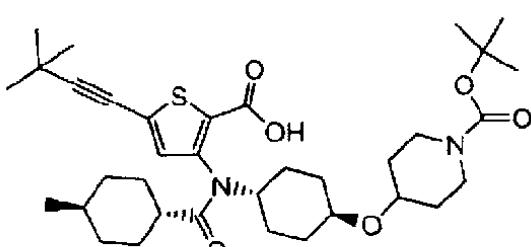
Ejemplo 221 - Compuesto 221: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1r,4R)-4-metil-N-(4-((3S,3aS,6aR)-tetrahidro-2H-furo[2,3-b]furan-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 221

30 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 219, usando (3S,3aS,6aR)-tetrahidro-2H-furo[2,3-b]furan-3-ol en lugar de tetrahidro-4-piranol: EM (m/z): 558,2 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,67 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

Ejemplo 222 - Compuesto 222: Ácido 3-(N-(4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxílico

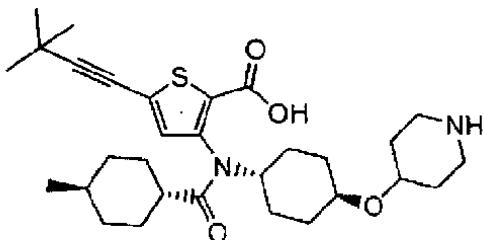


Compuesto 222

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 219, usando 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de tetrahidro-4-piranol: EM (m/z): 629,3 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 5,47 min

(acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

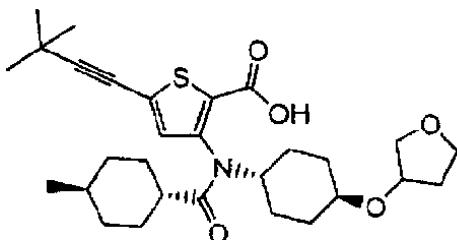
Ejemplo 223 - Compuesto 223: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(piperidin-4-iloxi)ciclohexil)ciclohexano-carboxamido)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 223

- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir del Ejemplo 222 por tratamiento con TFA al 20 % en cloruro de metileno a temperatura ambiente durante 4 horas. EM (m/z): 529,1 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 3,20 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

Ejemplo 224 - Compuesto 224: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-(tetrahidrofurano-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico

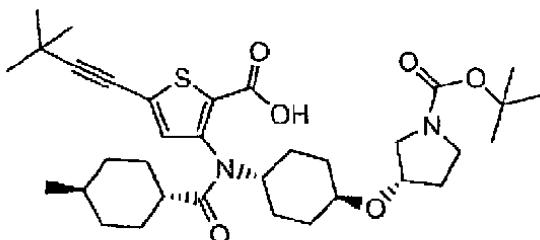


Compuesto 224

10

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 219, usando tetrahidrofurano-3-ol en lugar de tetrahidro-4-piranol: EM (m/z): 516,2 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,824 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

- 15 Ejemplo 225 – Compuesto 225: Ácido 3-(N-((1S,4R)-4-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(3,3-dimetilbutil-1-inil)tiofeno-2-carboxílico

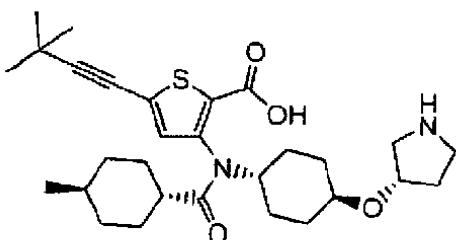


Compuesto 225

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 219, usando 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo en lugar de tetrahidro-4-piranol: EM (m/z): 615,3 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 5,36 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

20

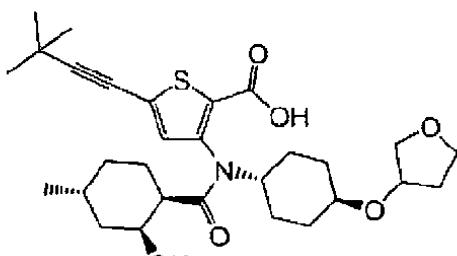
Ejemplo 226 - Compuesto 226: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tolueno-2-carboxílico



Compuesto 226

- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir del Ejemplo 225 por tratamiento con TFA al 20 % en cloruro de metileno a temperatura ambiente durante 4 horas. EM (m/z): 515,2 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 3,12 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

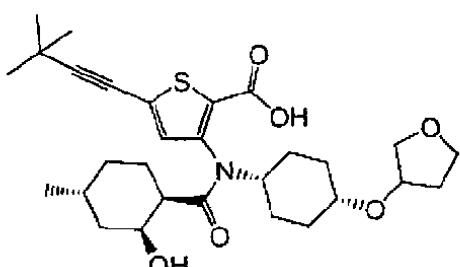
Ejemplo 227 - Compuesto 227: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-metil-N-(4-(tetrahidrofurano-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tolueno-2-carboxílico



Compuesto 227

- 10 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 219, usando inicialmente 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-oxociclohexilamino)tolueno-2-carboxilato de metilo y tetrahidrofurano-3-ol en lugar de 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-oxociclohexil)ciclohexanocarboxamido)tolueno-2-carboxilato de metilo y tetrahidro-4-piranol; después se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar dos productos. Después del aislamiento del pico frontal, el producto inicial se aciló con acetato de (1S,2R,5R)-2-(clorocarbonil)-5-metilciclohexilo y después se sometió a hidrólisis de éster con LiOH:EM (m/z): 532,2 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,530 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %)
- 15

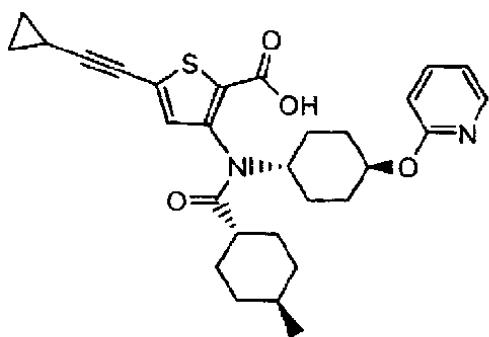
Ejemplo 228 - Compuesto 228: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-metil-N-(4-((R)-tetrahidrofurano-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tolueno-2-carboxílico



Compuesto 228

- 20 El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 227 pero a partir del segundo pico aislado en la primera reacción del mismo: EM (m/z): 532,2 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,582 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

Ejemplo 229 - Compuesto 229: Ácido 5-(2-ciclopropiletinil)-3-(4-metil-N-(4-(piridin-2-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico

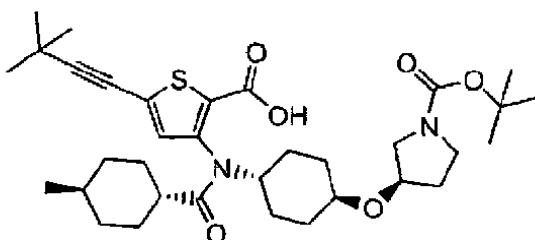


Compuesto 229

El compuesto 229 se sintetizó de la misma manera que el Ejemplo 1, usando ácido 5-(2-ciclopropiletinil)-3-(N-(4-hidroxiciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico como material de partida.

[M+H⁺] = 507,1. Tiempo de retención de HPLC = 4,65 min (procedimiento de 6 minutos de acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético 0,05 %).

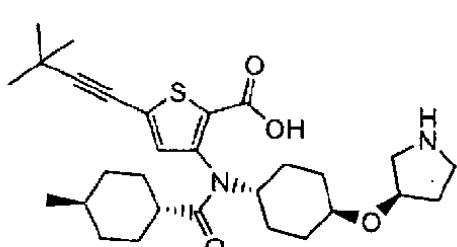
Ejemplo 230 - Compuesto 230: Ácido 3-(N-(4-((R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexano- carboxamido)-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 230

El compuesto del título se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 219, usando 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo en lugar de tetrahidro-4-piranol: EM (m/z): 615,3 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 5,429 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

Ejemplo 231 - Compuesto 231: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(4-metil-N-(4-((R)-pirrolidin-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico

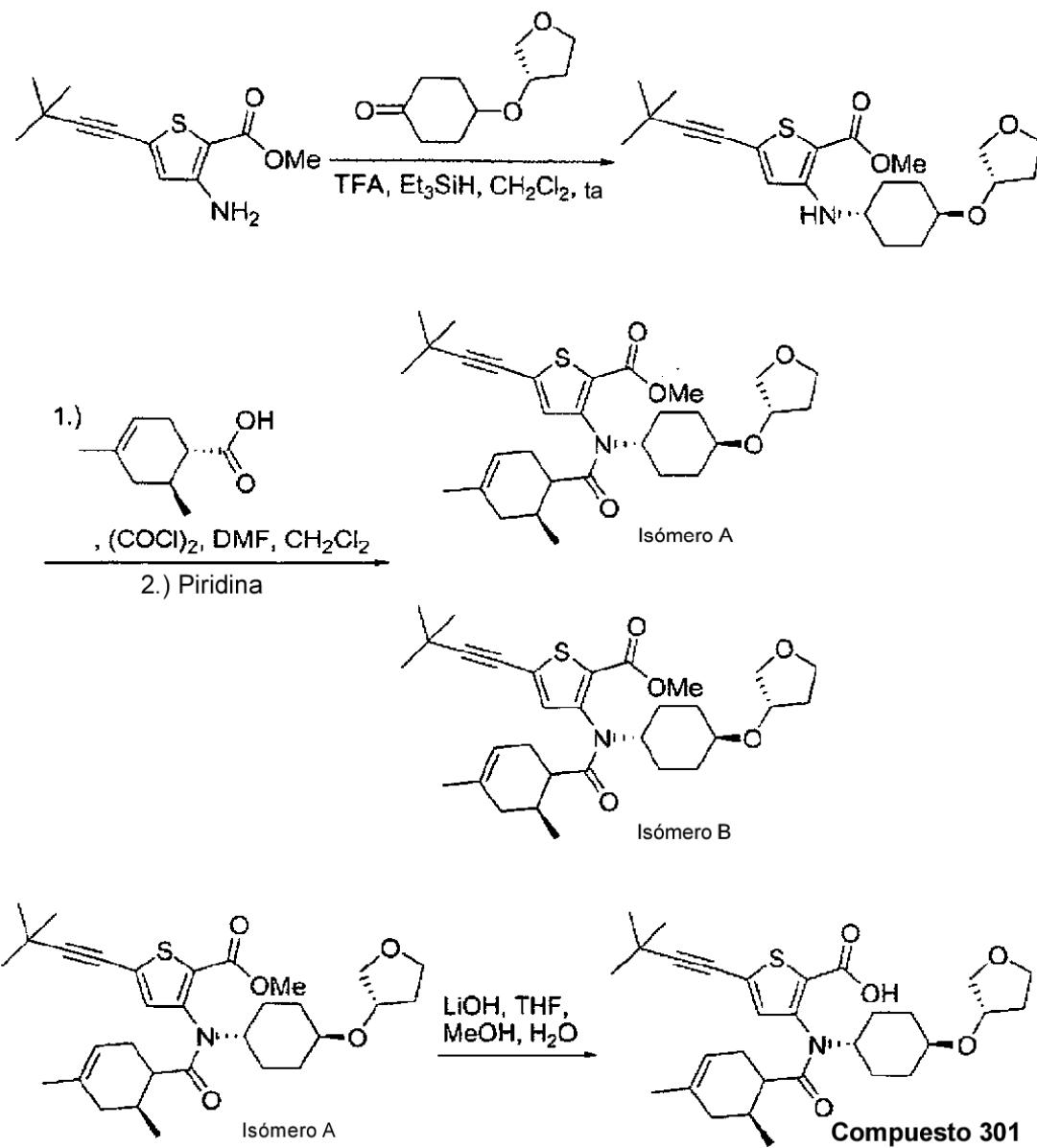


Compuesto 231

El compuesto del título se sintetizó a partir del Ejemplo 230 por tratamiento con TFA al 20 % en cloruro de metileno a temperatura ambiente durante 4 horas. EM (m/z): 515,2 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 3,418 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

Ejemplo 301 - Compuesto 301: Síntesis de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[4,6S-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-*trans*-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Isómero 1)

Esquema 1



5 Una mezcla de éster metílico del ácido 3-amino-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (2,62 g, 11,06 mmol),
5 4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-ciclohexanona (1,7 g, 9,22 mmol), TFA (2,84 ml, 36,9 mmol) y trietilsilano (2,94 ml, 18,44
mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío para
retirar los volátiles y el aceite en bruto se disolvió en tolueno (50 ml) y se concentró (repetido) para dar un sólido de
color amarillo. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo) para dar éster
metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-ciclohexilamino]-tiofeno-2-carboxílico (1,35 g,
3,33 mmol) en forma de un sólo isómero.

Se disolvió ácido 4,6-S-dimetil-ciclohex-3-eno-1S-carboxílico (944 mg, 6,17 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadió
DMF (20 µl). La solución se enfrió a 0 °C y después se añadió lentamente (COCl)₂ (700 µl, 7,38 mmol) a la solución.
La reacción se agitó en el baño de hielo durante 1 hora y después se concentró. El residuo se recogió en hexanos y
se concentró; esta coevaporación de hexanos se repitió una vez más. Al residuo se le añadió éster metílico del ácido
5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-*trans*-ciclohexilamino]-tiofeno-2-carboxílico (500 mg, 1,23
mmol) y piridina (3 ml). La solución se calentó a 90 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta, se concentró y
se recogió en CH₂Cl₂ mínimo. Los dos isómeros resultantes se purificaron y se separaron del otro por cromatografía

en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y hexanos.

Rendimiento del Isómero A = 115 mg, rendimiento del Isómero B = 162 mg.

El Isómero A (105 mg, 0,19 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (0,5 ml). A esta solución se le añadió una solución de LiOH·H₂O (39,8 mg, 0,95 mmol) en H₂O (0,5 ml). La reacción se agitó a t a durante y después se detuvo con TFA.

5 Toda la mezcla de reacción se inyectó en una HPLC de fase inversa y el Compuesto 301 se aisló (77 mg).

CL/EM = 528 (M⁺ +1)

Tiempo de retención: 5,71 min

CL: HPLC Thermo Electron Surveyor

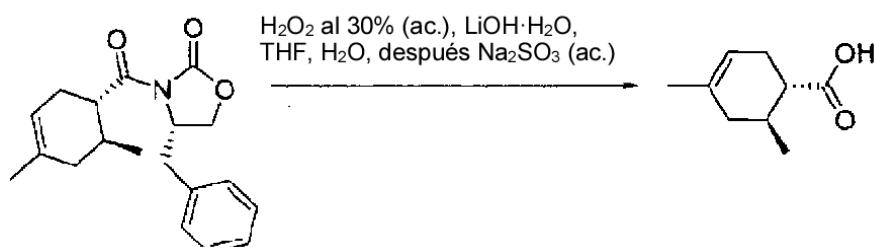
EM: Espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX

10 Columna: Phenomenex Polar RP 30 mm x 4,6 mm

Disolventes: (B): Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %, (A): Agua con ácido fórmico al 0,1 % Gradiente: 2 ml/min, ACN al 5 % durante 0 min-0,5 min, ACN al 5 %-100 % durante 0,5 min-6,5 min, ACN al 100 % durante 6,5 min-9,0 min, ACN al 100 %-5 % durante 9,0 min-9,1 min, ACN al 5 % durante 9,1 min-9,5 min.

Síntesis de ácido (1S,6S)-4,6-dimetil-ciclohex-3-enocarboxílico

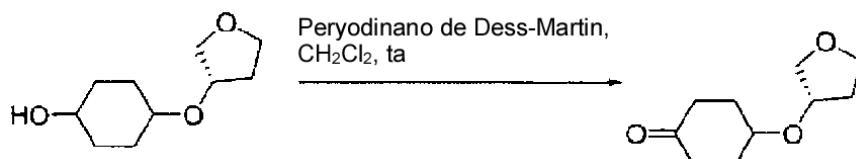
Esquema 2



15 Se disolvió 4S-bencil-3-(4,6S-dimetil-ciclohex-3-eno-1S-carbonil)-oxazolidin-2-ona, preparada por un procedimiento similar al que se describe en J. Am. Chem. Soc. 110(4), 1988, 1238-1256, en THF (1000 ml) y H₂O (350 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente H₂O₂ al 30 % (36 ml, 354 mmol), seguido de LiOH·H₂O_(s) (9,90 g, 263 mmol) en una porción. La reacción se dejó calentar lentamente a t a y se agitó durante 16 h. Después, la reacción se enfrió en un baño de hielo. Se disolvió Na₂SO₃ (60 g, 472 mmol) en H₂O (400 ml) y muy lentamente se añadió a la mezcla de reacción enfriada. La solución se agitó durante 1 h, después, las fases se separaron. Los extractos orgánicos se retiraron a presión reducida. El extracto acuoso se añadió de nuevo a los extractos orgánicos, se concentró y se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 500 ml). Se ajustó el pH acuoso a 2 con una adición lenta de HCl conc. Se extrajo el material acuoso con EtOAc (4 x 300 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiraron los extractos orgánicos a presión reducida y se coevaporaron con hexanos para proporcionar ácido (1S,6S)-4,6-dimetil-ciclohex-3-enecarboxílico (14,14 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

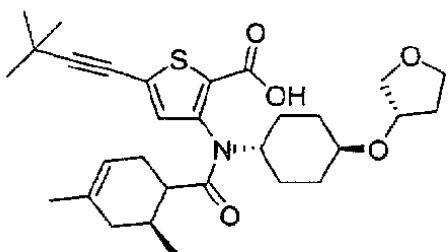
Síntesis de 4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-ciclohexanona

Esquema 3



30 Se disolvió 4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-ciclohexanol (40,86 mmol) en DCM (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió peryodinano de Dess-Martin (20,78 g, 49,03 mmol) en 4 porciones. La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente hasta que se completó según TLC. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron 100 ml de una solución 1:1 de Na₂S₂O₃ acuoso saturado:NaHCO₃ acuoso saturado. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se purificó 4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-ciclohexanona por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 5,2 g de un aceite de color amarillo (69 %).

Ejemplo 302 - Compuesto 302: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4,6S-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Isómero 2)



Compuesto 302

Se preparó ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4,6S-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 302) de una manera similar a ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-[(4,6S-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Isómero 1).

CL/EM = 528 ($M^+ +1$)

Tiempo de retención: 5,65 min

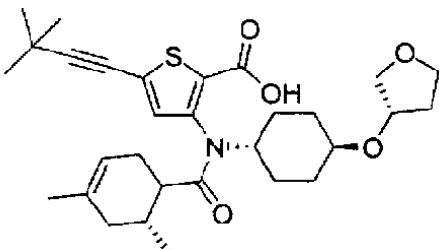
10 CL: HPLC Thermo Electron Surveyor

EM: Espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX

Columna: Phenomenex Polar RP 30 mm x 4,6 mm

Disolventes: (B): Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %, (A): Agua con ácido fórmico al 0,1 % Gradiente: 2 ml/min. ACN al 5 % durante 0 min-0,5 min, ACN al 5 %-100 % durante 0,5 min-6,5 min, ACN al 100 % durante 6,5 min-9,0 min, ACN al 100 %-5 % durante 9,0 min-9,1 min, ACN al 5 % durante 9,1 min-9,5 min.

Ejemplo 303 - Compuesto 303: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4,6R-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Isómero 1)



Compuesto 303

Se preparó ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4,6R-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 303) de una manera similar a ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4,6S-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Isómero 1) usando el Procedimiento A, excepto porque se usó ácido 4,6R-dimethylcyclohex-3-eno-1R-carboxílico (preparado de una manera similar a ácido 4,6S-dimethylcyclohex-3-eno-1 S-carboxílico, usando el auxiliar de quiralidad 4R-benciloxazolidin-2-ona) en lugar de ácido 4,6S-dimethylcyclohex-3-eno-1 S-carboxílico.

25 CL/EM = 528 ($M^+ +1$)

Tiempo de retención: 5,64 min

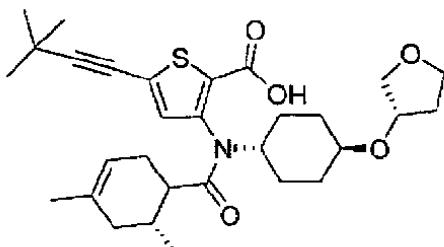
CL: HPLC Thermo Electron Surveyor

EM: Espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX

Columna: Phenomenex Polar RP 30 mm x 4,6 mm

30 Disolventes: (B): Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %, (A): Agua con ácido fórmico al 0,1 % Gradiente: 2 ml/min. ACN al 5 % durante 0 min-0,5 min, ACN al 5 %-100 % durante 0,5 min-6,5 min, ACN al 100 % durante 6,5 min-9,0 min, ACN al 100 %-5 % durante 9,0 min-9,1 min, ACN al 5 % durante 9,1 min-9,5 min.

Ejemplo 304 - Compuesto 304: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4,6R-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 304

Se preparó ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4,6R-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 304) de una manera similar a ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4,6S-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Isómero 1), excepto porque se usó ácido 4,6R-dimetil-ciclohex-3-eno-1R-carboxílico en lugar de ácido 4,6S-dimetil-ciclohex-3-eno-1 S-carboxílico.

CL/EM = 528 ($M^+ + 1$)

10 Tiempo de retención: 5,31 min

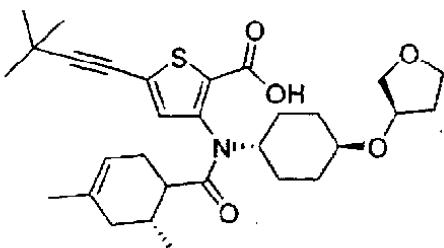
CL: HPLC Thermo Electron Surveyor

EM: Espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX

Columna: Phenomenex Polar RP 30 mm x 4,6 mm

15 Disolventes: (B): Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %, (A): Agua con ácido fórmico al 0,1 % Gradiente: 2ml/min, ACN al 5 % durante 0 min-0,5 min, ACN al 5 %-100 % durante 0,5 min-6,5 min, ACN al 100 % durante 6,5 min-9,0 min, ACN al 100 %-5 % durante 9,0 min-9,1 min, ACN al 5 % durante 9,1 min-9,5 min.

Ejemplo 305 - Compuesto 305: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4,6R-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3R-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Isómero 1)



Compuesto 305

20 Se preparó ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4,6R-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3R-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 305) de una manera similar a ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4,6S-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Isómero 1) excepto porque se usó 4-(tetrahidrofuran-3R-iloxi)-cyclohexanona en lugar de 4-(tetrahidrofuran-3S-iloxi)-cyclohexanona y se usó ácido 4,6R-dimetil-ciclohex-3-eno-1S-carboxílico se usó en lugar de ácido 4,6S-dimetil-ciclohex-3-eno-1 S-carboxílico.

CL/EM = 528 ($M^+ + 1$)

25 Tiempo de retención: 5,59 min

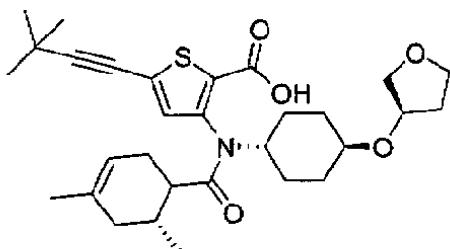
CL: HPLC Thermo Electron Surveyor

EM: Espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX

30 Columna: Phenomenex Polar RP 30 mm x 4,6 mm

Disolventes: (B): Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %, (A): Agua con ácido fórmico al 0,1 % Gradiente: 2 ml/min, ACN al 5 % durante 0 min-0,5 min, ACN al 5 %-100 % durante 0,5 min-6,5 min, ACN al 100 % durante 6,5 min-9,0 min, ACN al 100 %-5 % durante 9,0 min-9,1 min, ACN al 5 % durante 9,1 min-9,5 min.

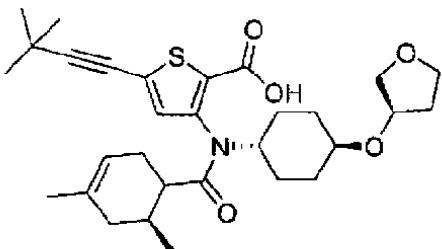
Ejemplo 306 - Compuesto 306: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4,6R-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3R-iloxi)-trans-ciclohexil-1-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Isómero 2)]



Compuesto 306

- 5 Se preparó ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4,6R-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3R-iloxi)-trans-
ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 306) de una manera similar a ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-
{(4,6S-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico
(Isómero 1) excepto porque se usó 4-(tetrahidrofurano-3R-iloxi)-ciclohexanona en lugar de 4-(tetrahidro-furan-3S-
iloxi)-ciclohexanona y se usó ácido 4,6R-dimetil-ciclohex-3-eno-1S-carboxílico en lugar de ácido 4,6S-dimetil-
ciclohex-3-eno-1 S-carboxílico.
- 10 CL/EM = 628 ($M^+ +1$)
Tiempo de retención: 5,66 min
CL: HPLC Thermo Electron Surveyor
EM: Espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX
Columna: Phenomenex Polar RP 30 mm x 4,6 mm
- 15 Disolventes: (B): Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %, (A): Agua con ácido fórmico al 0,1 % Gradiente: 2 ml/min,
ACN al 5 % durante 0 min-0,5 min, ACN al 5 %-100 % durante 0,5 min-6,5 min, ACN al 100 % durante 6,5 min-9,0
min, ACN al 100 %-5 % durante 9,0 min-9,1 min, ACN al 5 % durante 9,1 min-9,5 min.

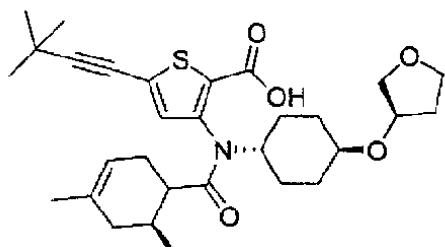
Ejemplo 7 - Compuesto 307: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4,6S-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-
furan-3R-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Isómero 1)]



Compuesto 307

- 20 Se preparó ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4,6S-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3R-iloxi)-trans-
ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 307) de una manera similar a ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-
{(4,6S-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico
(Isómero 1) excepto porque se usó 4-(tetrahidrofurano-3R-iloxi)-ciclohexanona en lugar de 4-(tetrahidro-furan-3S-
iloxi)-ciclohexanona.
- 25 CL/EM = 528 ($M^+ +1$)
Tiempo de retención: 5,30 min
CL: HPLC Thermo Electron Surveyor
EM: Espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX
Columna: Phenomenex Polar RP 30 mm x 4,6 mm
- 30 Disolventes: (B): Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %, (A): Agua con ácido fórmico al 0,1 % Gradiente: 2 ml/min,
ACN al 5 % durante 0 min-0,5 min, ACN al 5 %-100 % durante 0,5 min-6,5 min, ACN al 100 % durante 6,5 min-9,0
min, ACN al 100 %-5 % durante 9,0 min-9,1 min, ACN al 5 % durante 9,1 min-9,5 min.

Ejemplo 308 - Compuesto 308: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(4,6S-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3R-iloxi)-*trans*-ciclohexil-1-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Isómero 2)}



5 Se preparó ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(4,6S-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3R-iloxi)-*trans*-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 308) de una manera similar a ácido 5-(3,3-dimetil- but-1-inil)-3-{(4,6S-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-*trans*-ciclohexil]-amino}-tiofen-2-carboxílico (Isómero 1) excepto porque se usó 4-(tetrahidrofurano-3R-iloxi)-ciclohexanona en lugar de 4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-ciclohexanona.

CL/EM = 528 ($M^+ + 1$)

10 Tiempo de retención: 5,21 min

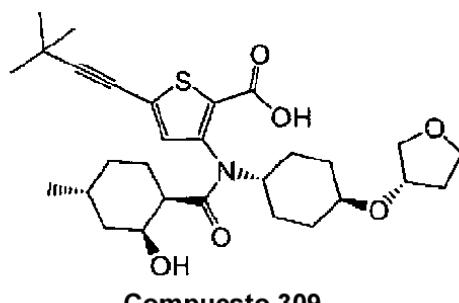
CL: HPLC Thermo Electron Surveyor

EM: Espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX

Columna: Phenomenex Polar RP 30 mm x 4,6 mm

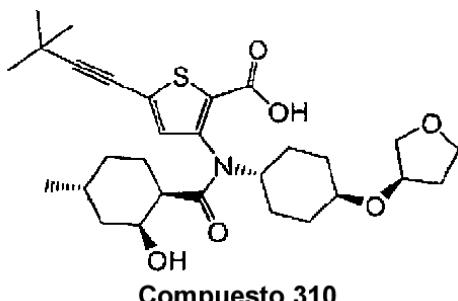
15 Disolventes: (B): Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %, (A): Agua con ácido fórmico al 0,1 % Gradiente: 2 ml/min, ACN al 5 % durante 0 min-0,5 min, ACN al 5 %-100 % durante 0,5 min-6,5 min, ACN al 100 % durante 6,5 min-9,0 min, ACN al 100 %-5 % durante 9,0 min-9,1 min, ACN al 5 % durante 9,1 min-9,5 min.

Ejemplo 309 - Compuesto 309: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-metil-N-(4-(tetrahidrofurano-3S-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



20 El Compuesto 309 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 301, acilando con acetato de (1S,2R,5R)-2-(clorocarbonil)-5-metilciclohexilo. EM (m/z): 532,2 [$M+H$]; tiempo de retención de HPCL: 4,530 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

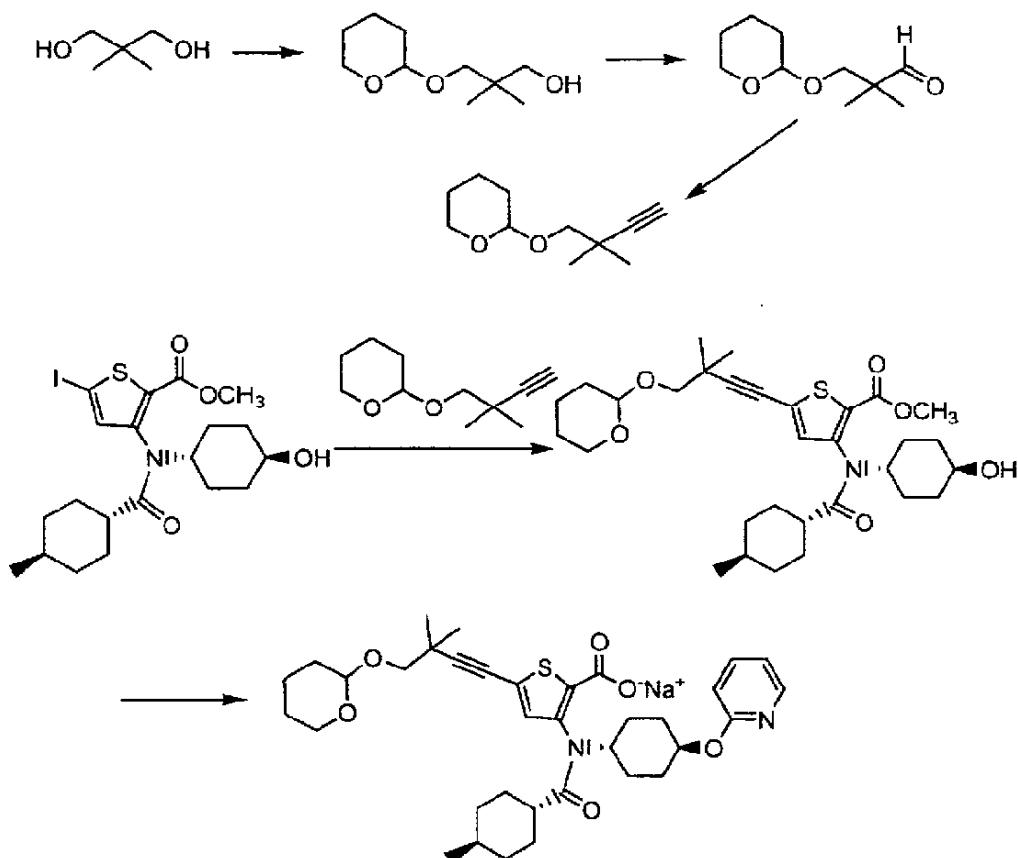
Ejemplo 310 - Compuesto 310: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-metil-N-(4-(tetrahidrofurano-3R-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxílico



El Compuesto 310 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 303, acilando con acetato de (1S,2R,5R)-2-(clorocarbonil)-5-metilciclohexilo. EM (m/z): 532,2 [M+H]; tiempo de retención de HPCL: 4,530 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

5 Ejemplo 311 - Compuesto 311: Ácido 5-[3,3-dimetil-4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-but-1-inil]-3-[(4metilciclohexanocarbonil)-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico

Esquema 4



Compuesto 311

A una solución de neopentilglicol (6,0 g, 57,6 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (2,64 ml, 28,94 mmol) en 2:1 de THF/diclorometano (135 ml) se le añadió p-TsOH·H₂O (100 mg, 0,53 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. Después, se añadió NaHCO₃ sólido y después de agitación rápida durante 15 min, la reacción se filtró y se concentró para dar un líquido pálido. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 50 % en hexanos proporcionó 2,2-dimetil-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-propan-1-ol (3,21 g, 59 %) en forma de un líquido pálido.

10 Se añadió gota a gota DMSO (2,69 ml, 50,97 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (2,87 ml, 33,98 mmol) en diclorometano (85,0 ml) a -78 °C. Después de varios minutos, se añadió gota a gota 2,2-dimetil-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-propan-1-ol puro (3,2 g, 16,99 mmol) y después de agitación durante 1 h a -78 °C, se añadió trietilamina (9,5 ml, 68,0 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió NH₄Cl sat. y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un líquido pálido. El líquido en bruto se pasó a través de una columna corta de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 50 % en hexanos para proporcionar 2,2-dimetil-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-propionaldehído (3,09 g, 97 %) en forma de un líquido pálido después de la retirada de los disolventes a presión reducida.

15 Se añadió éster dimetílico del ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfónico (486 mg, 2,54 mmol) a una suspensión agitada de 2,2-dimetil-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-propionaldehído (315 mg, 1,69 mmol) y K₂CO₃ (700 mg, 5,07 mmol) en metanol (20,0 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la reacción se diluyó con éter dietílico, se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar un aceite en

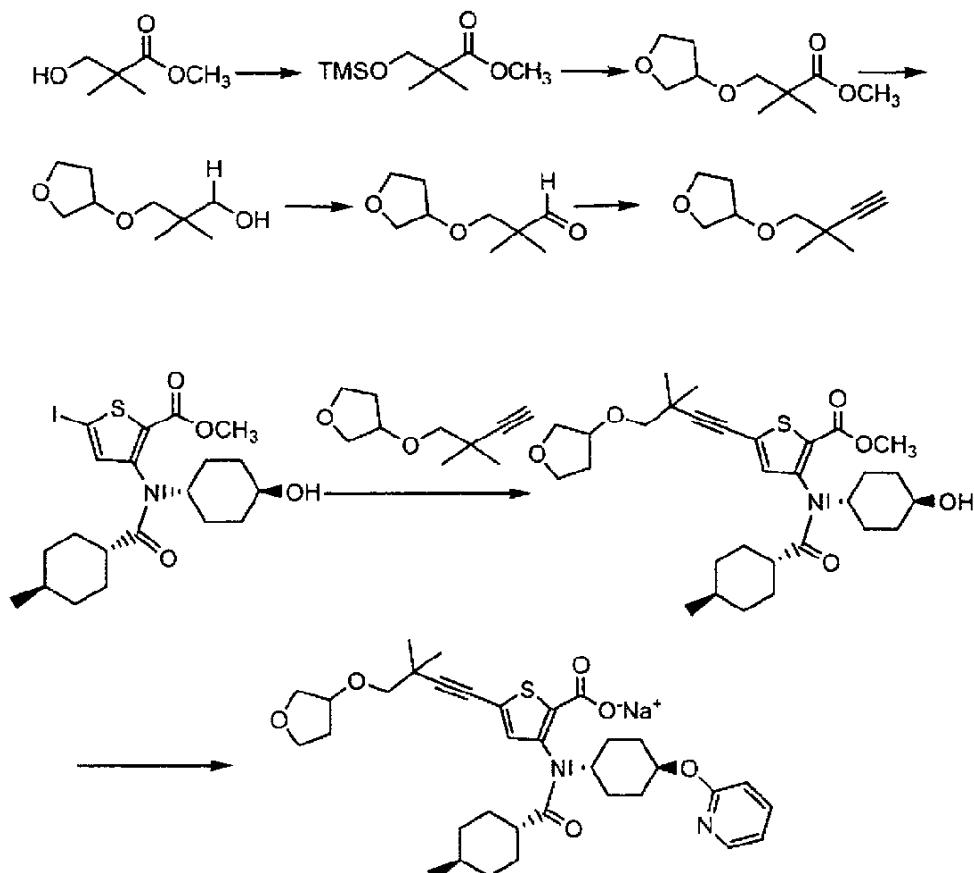
bruto. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando éter etílico al 20 % en hexanos proporcionó 2-(2,2-dimetil-but-3-iniloxi)-tetrahidro-pirano (147 mg, 48 %) en forma de un líquido pálido.

Una solución de 2-(2,2-dimetil-but-3-iniloxi)-tetrahidro-pirano (147 mg, 0,806 mmol), éster metílico del ácido 3-[⁴-hidroxi-ciclohexil]-(⁴-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-yodotiofeno-2-carboxílico (326 mg, 0,645 mmol) y trietilamina (1,0 ml, 7,17 mmol) en DMF (1,0 ml) se desgasificó durante 10 minutos con nitrógeno. Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (20 mg, 0,028 mmol) y Cul (5,0 mg, 0,026 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos más, después de lo cual la reacción se puso en un baño de aceite a 60 °C y se calentó durante 4 h. La reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ sat. La fase orgánica se separó, se lavó con LiCl al 5 % y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar una espuma de color naranja oscuro-pardo. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos al 20 % en acetato de etilo proporcionó el producto deseado (251 mg, 69 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

Se añadió NaH (45 mg de una dispersión al 60 % en aceite, 1,12 mmol) en una porción a una solución de éster metílico del ácido 5-[3,3-dimetil-4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-but-1-ilinil]-3-[⁴-hidroxi-ciclohexil]-(⁴-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (124 mg, 0,221 mmol) y 2-fluoropiridina (0,095 ml, 1,1 mmol) en DMF seca (2,0 ml). Despues de varios minutos, la reacción se puso en un baño de aceite a 85 °C y se calentó durante 4 h. La reacción se enfrió, se añadió agua (0,50 ml) y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad para proporcionar un residuo sólido. El sólido se lavó con éter etílico/hexanos, después agua, se recogió por centrifugación y se lavó con éter etílico, seguido de agua. El sólido se recogió y se secó al vacío para proporcionar ácido 5-[3,3-dimetil-4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-but-1-ilinil]-3-[⁴-metil-ciclohexanocarbonil]-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 311) (60 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (m/z): 528,3 [M+H-(2-hidroxipiridina)]⁺; tiempo de retención de HPCL: 4,61 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 312 - Compuesto 312: Ácido 5-[3,3-dimetil-4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-but-1-ilinil]-3-[⁴-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-(⁴-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico

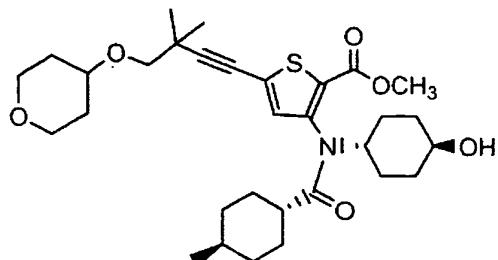
Esquema 5



- 5 Se añadió gota a gota TMSCI (2,30 ml, 0,018 mol) a una solución de éster metílico del ácido 3-hidroxi-2,2-dimetil-propiónico (2,0 g, 0,015 mol) y trietilamina (3,16 ml, 0,023 mol) en diclorometano a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h más. Los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar un sólido que se suspendió en una mezcla de éter etílico y hexanos. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar un líquido de color amarillo que se purificó por destilación de balón a balón a presión reducida para proporcionar éster metílico del ácido 2,2-dimetil-3-trimetilsilaniloxi-propiónico (2,8 g, 91 %) en forma de un líquido incoloro.
- 10 Se añadió éster metílico del ácido 2,2-dimetil-3-trimetilsilaniloxi-propiónico (478 mg, 2,34 mmol) a una solución de dihidro-furan-3-ona (168 mg, 1,95 mmol) y FeCl_3 (16 mg, 0,097 mmol) en nitrometano (6,0 ml) a 0 °C. Se añadió trietilsilano (0,374 ml, 2,33 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió NaHCO_3 sat. y la reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un líquido pálido. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexanos proporcionó éster metílico del ácido dimetil-3-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-propiónico (353 mg, 75 %) en forma de un líquido incoloro.
- 15 Se añadió gota a gota DIBAL (1,74 ml de una solución 1,0 M en hexanos) a una solución de éster metílico del ácido 2,2-dimetil-3-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-propiónico (353 mg, 1,74 mmol) en diclorometano (9,0 ml) a -78 °C. Después de 2 h a esta temperatura, se añadió un equivalente adicional de DIBAL y después de 1 h, la reacción se calentó a 0 °C. Despues de 1 h más a 0 °C, se añadió gota a gota HCl 1,0 N para detener la reacción. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano y salmuera. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un aceite. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 50 % en hexanos proporcionó 2,2-dimetil-3-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-propan-1-ol (250 mg, 82 %) en forma de un aceite incoloro.
- 20 Se añadió gota a gota DMSO (0,226 ml, 4,29 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (0,242 ml, 2,86 mmol) en diclorometano (6,0 ml) a -78 °C. Despues de varios minutos, se añadió gota a gota una solución de 2,2-dimetil-3-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-propan-1-ol (250 mg, 1,43 mmol) en diclorometano (1,0 ml, con un enjuague adicional de 1,0 ml) y despues de agitación durante 1 h a -78 °C, se añadió trietilamina (0,800 ml, 5,72 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió NH_4Cl sat. y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un residuo de color amarillo. El residuo se pasó a través de un lecho corto de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexanos para proporcionar 2,2-dimetil-3-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-propionaldehído (245 mg, 99 %) en forma de un aceite de color verdoso-pardo.
- 25 Se añadió dimetil éster del ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfónico (418 mg, 2,17 mmol) a una suspensión agitada de 2,2-dimetil-3-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-propionaldehído (250 mg, 1,45 mmol) y K_2CO_3 (601 mg, 4,35 mmol) en metanol (17,0 ml) a temperatura ambiente. Despues de agitar durante una noche, la masa de del metanol se retiró por evaporación rotatoria y la mezcla de reacción se repartió entre etil éter y NaHCO_3 . La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar un líquido en bruto. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexanos seguido de destilación balón a balón a presión reducida proporcionó 3-(2,2-dimetil-but-3-iniloxi)-tetrahidro-furan-3-ol (169 mg, 69 %) en forma de un líquido incoloro.
- 30 Se desgasificó una solución de 3-(2,2-dimetil-but-3-iniloxi)-tetrahidro-furan-3-ol (169 mg, 1,00 mmol), éster metílico del ácido 3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-5-yodotifeno-2-carboxílico (404 mg, 0,80 mmol) y trietilamina (1,2 ml, 8,61 mmol) en DMF (1,2 ml) durante 10 minutos con nitrógeno. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (25 mg, 0,036 mmol) y Cul (6,0 mg, 0,031 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos más, despues de lo cual, la reacción se puso en un baño de aceite a 65 °C y se calentó durante 2,5 h. La reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO_3 sat. La fase orgánica se separó, se lavó con LiCl al 5 % y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar una espuma de color pardo oscuro. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 50 % en hexanos, despues metanol al 5 % en acetato de etilo proporcionó éster metílico del ácido 5-[3,3-dimetil-4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-but-1-inil]-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (331 mg, 75 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido.
- 35 El Compuesto 312 puede prepararse de la misma manera que el Compuesto 311, usando éster metílico del ácido 5-[3,3-dimetil-4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-but-1-inil]-3-[(4-hidroxiciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico.
- 40
- 45
- 50

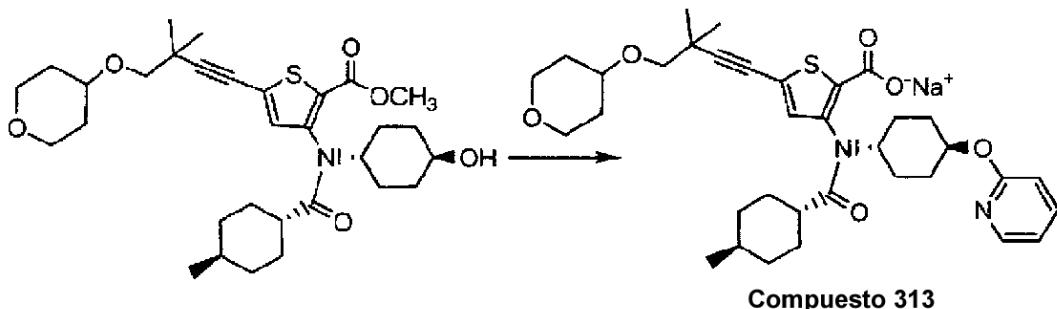
Ejemplo 313 - Compuesto 313: Ácido 5-[3,3-dimetil-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-but-1-inil]-3-[(4-((piridin-2-iloxi)-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico

Síntesis de éster metílico del ácido 5-[3,3-dimetil-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-but-1-inil]-3-[(4-((hidroxi)-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico



5

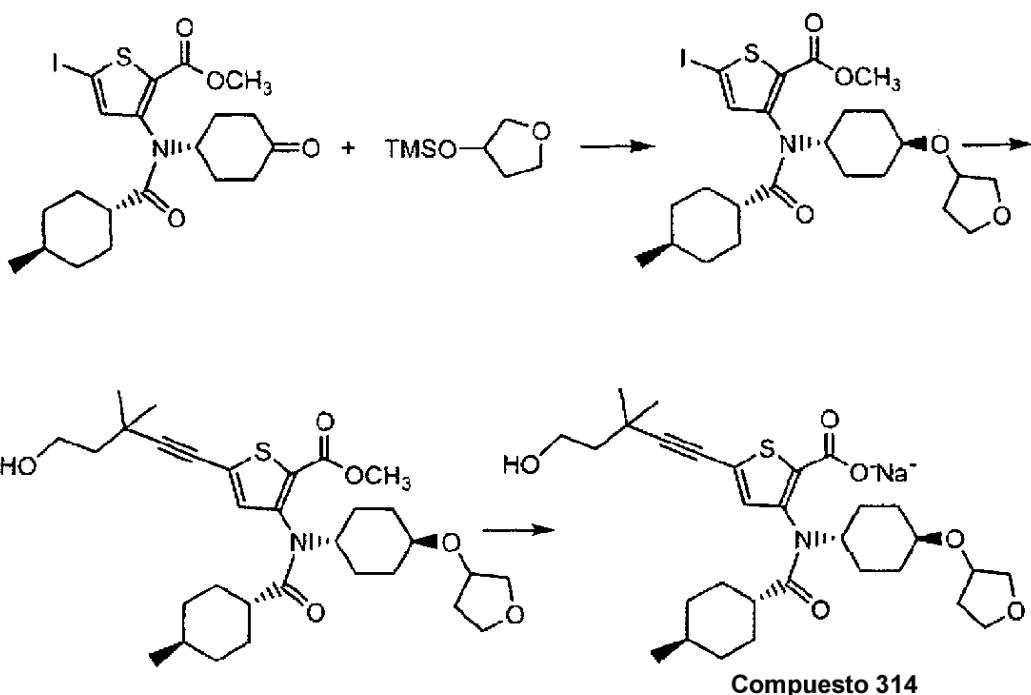
Este éster de tiofeno (126 mg, 51 %) se sintetizó de manera análoga a éster metílico del ácido 5-[3,3-dimetil-4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-but-1-inil]-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico en el Ejemplo 312, usando tetrahidro-piran-4-ona en lugar de dihidro-furan-3-ona.



- 10 El Compuesto 313 puede prepararse de la misma manera que el Compuesto 311, usando éster metílico del ácido 5-[3,3-dimetil-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-but-1-inil]-3-[(4-((hidroxi)-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico.

Ejemplo 314 - Compuesto 314: Ácido 5-(5-hidroxi-3,3-dimetil-pent-1-inil)-3-{(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico

Esquema 6

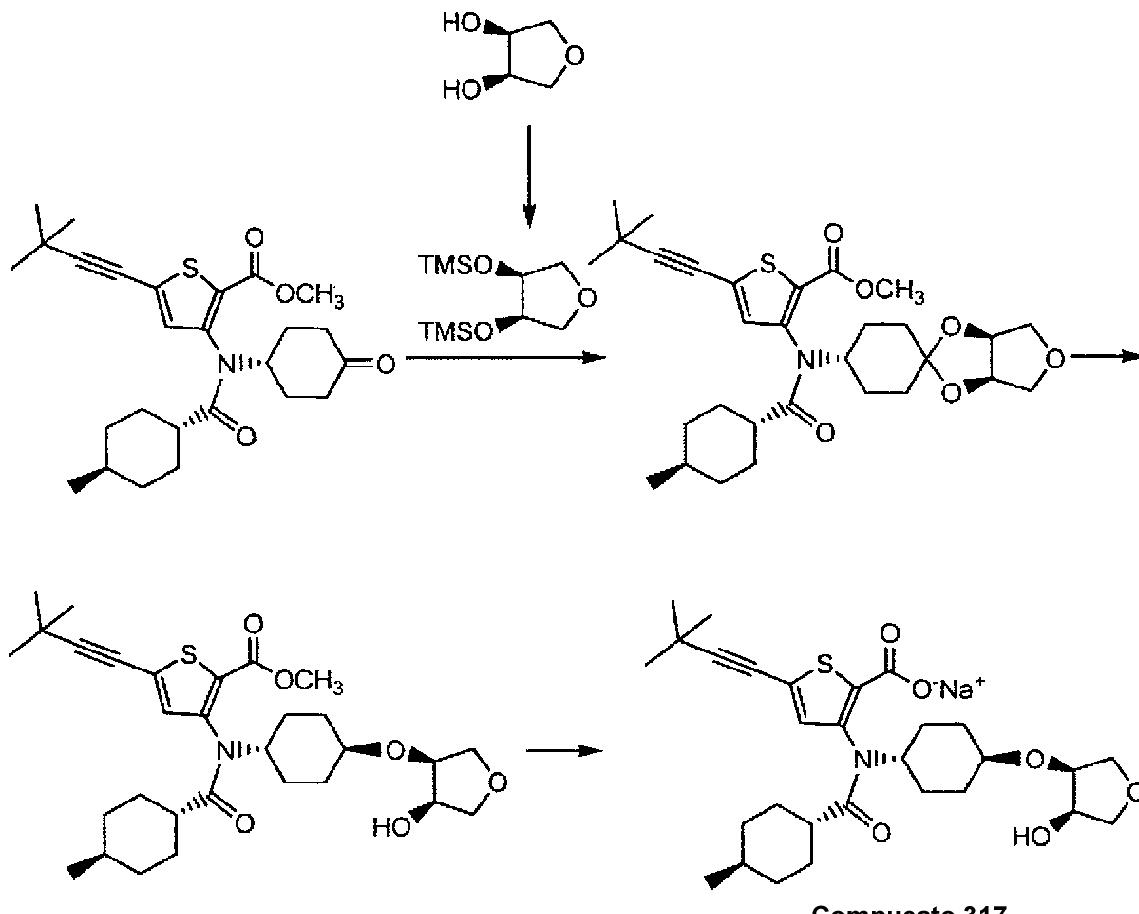


- 5 A una solución de 3-hidroxitetrahidrofurano (5,0 ml, 61,85 mmol) y trietilamina (13,0 ml, 93,27 mmol) en diclorometano enfriado a 0 °C se le añadió gota a gota TMSCl (9,38 ml, 74,17 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color rojo oscuro que se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, eluyendo con éter etílico. El filtrado se concentró para proporcionar un aceite de color naranja que se purificó por destilación de balón a balón a presión reducida para proporcionar éster metílico del ácido 5-yodo-3-{(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico (9,2 g, 93 %) en forma de un líquido incoloro.
- 10 A una suspensión de éster metílico del ácido 5-yodo-3-{(4-metil-ciclohexanocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino}-tiofeno-2-carboxílico (2,5 g, 4,96 mmol) y FeCl₃ (41 mg, 0,252 mmol) en nitrometano (15,0 ml) enfriado a 0 °C se le añadió trimetil-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-silano puro (955 mg, 5,95 mmol), seguido de la adición gota a gota de trietilsilano (0,947 ml, 5,92 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió NaHCO₃ sat. y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un sólido. El sólido en bruto se calentó en metanol, se enfrió y se recogió por filtración para proporcionar éster metílico del ácido 3-{(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino}-5-yodo-tiofeno-2-carboxílico (1,27 g, 44 %) en forma de un sólido incoloro.
- 15 Una solución de éster metílico del ácido 3-{(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino}-5-yodo-tiofeno-2-carboxílico (303 mg, 0,53 mmol), 3,3-dimetil-pent-4-in-1-ol (70 mg, 0,63 mmol) y trietilamina (1,2 ml, 8,61 mmol) en DMF (1,2 ml) se desgasificó durante 10 minutos con nitrógeno. Se añadieron PdCl₂(PPh₃)₂ (17 mg, 0,024 mmol) y Cul (5,0 mg, 0,026 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos más, después de lo cual la reacción se puso en un baño de aceite a 65 °C y se calentó durante 1,5 h. La reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ sat. La fase orgánica se separó, se lavó con LiCl al 5 % y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar una espuma de color oscuro. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 100 % proporcionó éster metílico del ácido 5-(5-hidroxi-3,3-dimetil-pent-1-inil)-3-{(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico (157 mg, 53 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido.
- 20 Se añadió gota a gota NaOH (0,500 ml de una solución acuosa 1,0 N) a una solución de éster metílico del ácido 5-(5-hidroxi-3,3-dimetilpent-1-inil)-3-{(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico (157 mg, 0,28 mmol) en metanol (1,5 ml) y THF (1,5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó hasta que la TLC indicó que todo el material de partida se había consumido. La reacción se evaporó a sequedad para dar un residuo sólido que se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C₁₈ sobre gel de sílice (agua al 100 % a acetonitrilo al 5 %/agua). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para

proporcionar ácido 5-(5-hidroxi-3,3-dimetil-pent-1-inil)-3-{(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 314) (52 mg, 33 %) en forma de un sólido. EM (m/z): 546,0 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 3,75 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

5 Ejemplo 317 - Compuesto 317: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[(4-cis-hidroxi-tetrahidro-furan-3-iloxi)-ciclohexil]-
(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico

Esquema 8



Se añadió gota a gota TMSCl (8,0 ml, 63,32 mmol) a una solución de 1,4-anhidroeritritol (3,0 g, 28,81 mmol), trietilamina (9,2 ml, 66,0 mmol) y DMAP (pocos cristales) en diclorometano (200 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 1 h y después se agitó durante 3 h más. El sólido se filtró y el filtrado se concentró para dar un sólido. Después, el sólido se filtró a través de una columna corta de gel de sílice eluyendo con hexanos al 33 % en éter etílico. La retirada de los disolventes a presión reducida proporcionó 3,4-bis-trimetilsilanoloxi-tetrahidrofurano (7,7 g, -100 %) en forma de un líquido incoloro.

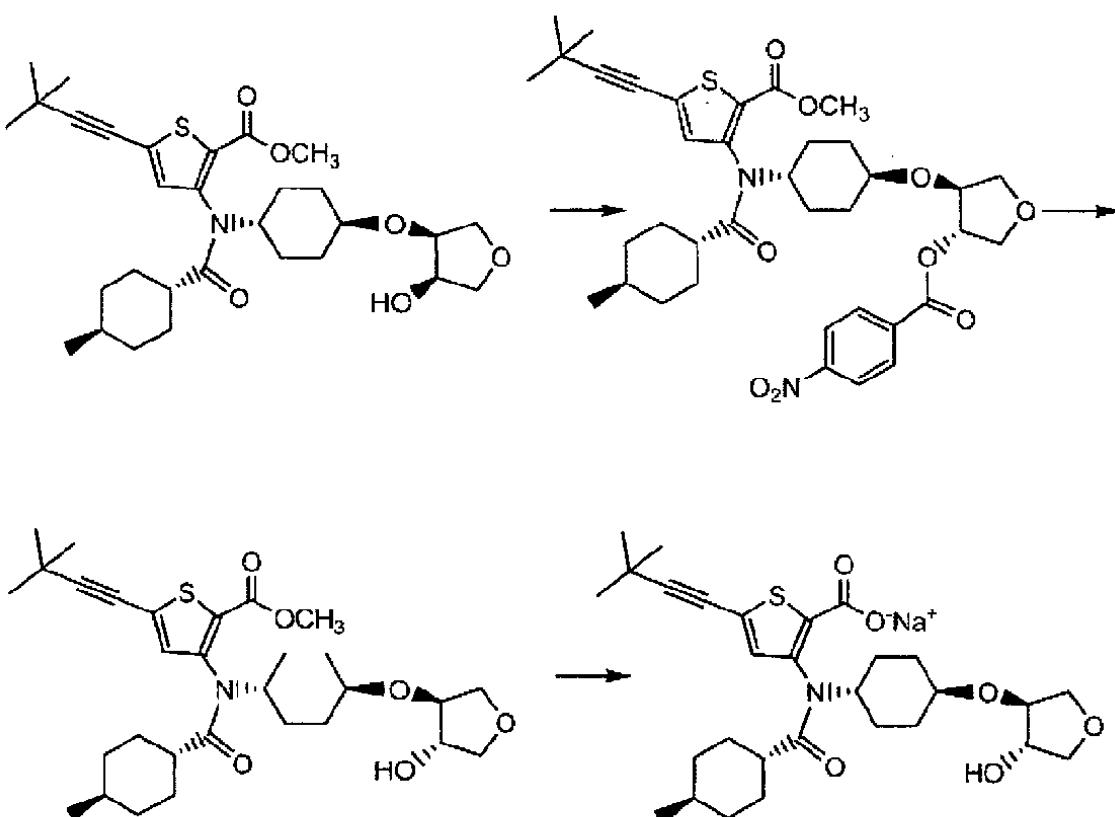
10 Se añadió TMSOTf (0,020 ml, 0,109 mmol) a una solución de 3,4-bis-trimetilsilanoloxi-tetrahidro-furano (595 mg, 2,39 mmol) en diclorometano (5,0 ml) enfriado a -78 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(4-metilciclohexanocarbonil)-[4-(oxo-ciclohexil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (1,0 g, 2,18 mmol) en diclorometano (7,0 ml) y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y después se agitó durante una noche. Se añadió NaHCO₃ sat. y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un sólido de color azul-verde. El sólido en bruto se trituró con éter etílico y hexanos para dar el cetal deseado (525 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

15 Se añadió trietilsilano (0,255 ml, 1,59 mmol) a una solución del cetal de la reacción anterior (332 mg, 0,61 mmol) en diclorometano (3,0 ml) enfriado a -78 °C. Después, se añadió gota a gota TiCl₄ (1,34 ml de una solución 1,0 M en diclorometano) durante 5 min. La reacción se agitó a -78 °C durante 2 h y después se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, se añadió un equivalente adicional de trietilsilano y TiCl₄ y se continuó agitando hasta que la reacción se consideró completa por TLC. Se añadió salmuera, seguido de la adición cuidadosa gota a gota de NaHCO₃ sat. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase

orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un aceite de color naranja. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 3 % en diclorometano proporcionó éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[4-(4-hidroxi-tetrahidrofuran-3-iloxi)-ciclohexil]-4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (267 mg, 80 %) en forma de una espuma incolora.

- 5 Se añadió gota a gota NaOH (0,25 ml de una solución acuosa 1,0 N) a una solución de éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[4-(4-cis-hidroxi-tetrahidro-furan-3-iloxi)-ciclohexil]-4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (80 mg, 0,147 mmol) en metanol (1,0 ml) y THF (1,0 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadió un equivalente adicional de NaOH y la reacción se agitó hasta que se consumió todo el material de partida. La reacción se evaporó a sequedad para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C_{18} sobre gel de sílice (agua al 100 % a acetonitrilo al 20 %/agua). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[4-(4-cis-hidroxi-tetrahidro-furan-3-iloxi)-ciclohexil]-4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 317) (53 mg, 65 %) en forma de una espuma vidriosa. EM (m/z): 532,2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; tiempo de retención de HPLC 4,24 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).
- 10 15 Ejemplo 318 - Compuesto 318: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[4-(4-trans-hidroxi-tetrahidro-furan-3-iloxi)-ciclohexil]-4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico

Esquema 9



Compuesto 318

- 20 A una solución de éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[4-(4-cis-hidroxi-tetrahidrofuran-3-iloxi)-ciclohexil]-4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (267 mg, 0,49 mmol) en THF seco (9,0 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió, secuencialmente, trifenilfosfina (462 mg, 1,76 mmol) y DIAD (0,29 ml, 1,47 mmol). Después de 5 min, se añadió ácido 4-nitrobenzoico sólido (295 mg, 1,76 mmol) y después de agitación durante 1 h, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se concentró a sequedad y se repartió entre acetato de etilo, NaHCO_3 sat. y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, HCl 1,0 N, NaHCO_3 sat. y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un aceite viscoso. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 3 % en diclorometano proporcionó éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-trans-[4-(4-nitro-benzoiloxi)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-ciclohexil]-amino)-tiofeno-2-carboxílico (328 mg, 96 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido. El análisis por RMN
- 25

¹H indicó una impureza menor debida a DIAD.

Se añadió K₂CO₃ sólido (100 mg, 0,72 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-metil-ciclohexanocarbonil)-{4-*trans*-[4-(4-nitro-benzoíloxi)-tetrahidro-furan-3-iloxi]-ciclohexil}-amino)-tiofeno-2-carboxílico (320 mg, 0,46 mmol) en metanol (3,0 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se

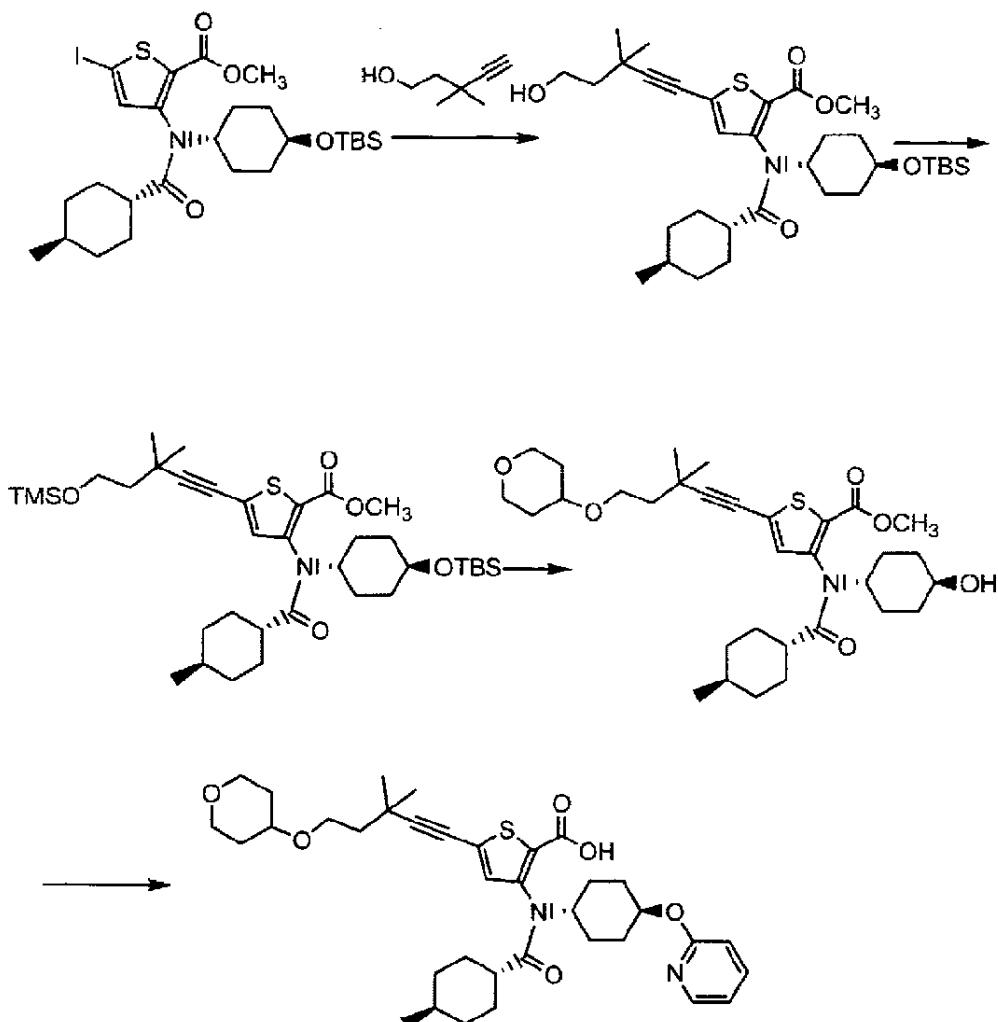
5 evaporó a sequedad y después se repartió entre éter etílico y agua. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un sólido ceroso. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 3 % en diclorometano proporcionó éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[4-(4-*trans*-hidroxi-tetrahidro-furan-3-iloxi)-ciclohexil]-4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (191 mg, 76 %) en forma de una espuma pálida.

10 Se añadió NaOH (0,22 ml de una solución acuosa 1,0 N) a una solución de éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[4-(4-hidroxi-tetrahidro-furan-3-iloxi)-ciclohexil]-4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (80 mg, 0,147 mmol) en THF (1,0 ml) y metanol (1,0 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 48 h, la reacción se evaporó a sequedad para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna inversa C₁₈ sobre gel de sílice (agua al 100 % a acetonitrilo al 10 %/agua). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[4-(4-*trans*-hidroxi-tetrahidro-furan-3-iloxi)-ciclohexil]-4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 318) (53 mg, 43 %) en forma de un sólido incoloro. EM (m/z): 532,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 4,17 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

15

20 Ejemplo 319 - Compuesto 319: Ácido 5-[3,3-dimetil-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-pent-1-inil]-3-[(4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico

Esquema 10



Compuesto 319

Una solución del 3,3-dimetil-pent-4-in-1-ol (600 mg, 5,36 mmol), éster metílico del ácido 3-[[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-ciclohexil]-4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-5-yodo-tiofeno-2-carboxílico (2767 mg, 4,46 mmol) y trietilamina (10,8 ml, 77,48 mmol) en DMF (25 ml) se desgasificó durante 10 minutos con nitrógeno. Se añadió PdCl₂ (PPh₃)₂ (314 mg, 0,45 mmol) y CuI (170 mg, 0,90 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante

- 5 5 minutos más, después de lo cual la reacción se puso en un baño de aceite a 80 °C y se calentó durante 3,5 h. La reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ sat. La fase orgánica se separó, se lavó con LiCl al 5 % y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar una espuma de color pardo oscuro. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexanos, después 10 metanol al 5 % en acetato de etilo, proporcionó éster metílico del ácido 3-[[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-ciclohexil]-4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-5-(5-hidroxi-3,3-dimetil-pent-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (2,43 g, 90 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

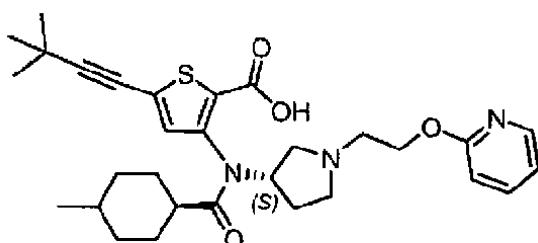
Se añadió gota a gota TMSCl (0,08 ml, 0,596 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 3-[[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-ciclohexil]-4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-5-(5-hidroxi-3,3-dimetil-pent-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (300 mg, 0,497 mmol) y trietilamina (0,11 ml, 0,745 mmol) en diclorometano a 0 °C. Después de agitar

- 15 durante 1 h, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h más. La solución se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar éster metílico del ácido 3-[[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-ciclohexil]-4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-5-(3,3-dimetil-5-trimetilsilaniloxy-pent-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico en bruto (330 mg) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 20 Se añadió éster metílico del ácido 3-[[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxy)-ciclohexil]-4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-5-(3,3-dimetil-5-trimetilsilaniloxy-pent-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (230 mg, 0,34 mmol) a una solución de tetrahidropiran-4-ona (29 mg, 0,29 mmol) y FeCl₃ (2,8 mg, 0,017 mmol) en nitrometano (5,0 ml) a 0 °C. Se añadió trietilsilano (0,054 ml, 0,34 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió NaHCO₃ sat. y la reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto. La purificación por HPLC con CH₃CN (TFA al 0,1 %)/H₂O (TFA al 0,1 %) proporcionó éster metílico del ácido 5-[3,3-dimetil-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-pent-1-inil]-3-[(4-hidroxiciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (8 mg, 4 %) en forma de un sólido.

El Compuesto 319 puede prepararse de la misma manera que el Compuesto 311, usando éster metílico del ácido 5-[3,3-dimetil-5-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-pent-1-inil]-3-[(4-hidroxiciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico.

- 30 Ejemplo 321: Compuesto 321: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-metil-ciclohexanocarbonil)-{1-[2-(piridin-2-iloxi)-etil]-pirrolidin-3-il}-amino)-tiofeno-2-carboxílico

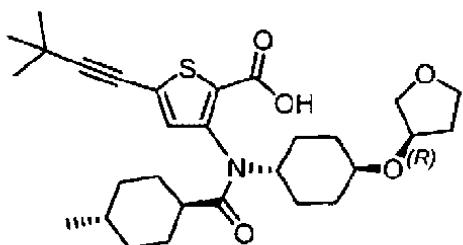


Compuesto 321

A una solución de éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3S-il-amino]-tiofen-2-carboxílico (0,1 g, 0,214 mmol) y ácido acético (37 l) en diclorometano seco (1 ml) se le añadió

- 35 NaBH(OAc)₃ (0,092 g, 0,428 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 90 min, la reacción se concentró al vacío para retirar los volátiles. El aceite en bruto se disolvió en metanol (2 ml), se trató con HCl (1,7 ml, 1 M en metanol) y se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de la refrigeración la reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó con NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna 40 sobre gel de sílice. Se trató una solución de éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[[1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-3-il]-4-metil-ciclohexanocarbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 321) (0,083 g, 0,175 mmol) en THF (1 ml) con KHMDS (0,42 ml, 0,2 mmol, 0,5 M en tolueno) a -78 °C. Después de 30 min, se añadió 2-fluoropiridina (30 l, 0,35 mmol). La reacción se interrumpió después de 1 h con NH₄Cl saturado y la fase orgánica se recogió y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. EM (m/z): 538,2 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPCL: 3,55 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 6 min.

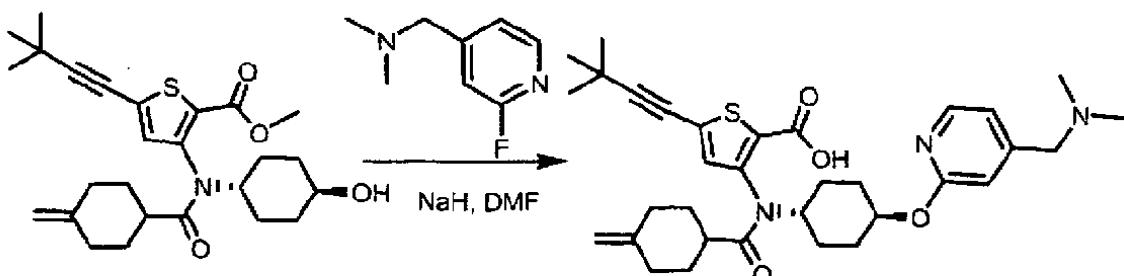
Ejemplo 322 - Compuesto 322: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(4-metil-ciclohexanocarboniloxi)-4-(tetrahidro-furan-3-iloximathy)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 322

- 5 Se disolvió ácido 4-metil-ciclohexanocarboxílico (57 mg, 0,4 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se añadió DMF (2 μl). La solución se enfrió a 0 °C y después se añadió lentamente (COCl_2) (175 μl , 2 mmol) a la solución. La reacción se agitó en el baño de hielo durante 1 hora y después se concentró. El residuo se recogió en hexanos y se concentró; esta coevaporación con hexanos se repitió una vez más. Al residuo se le añadieron éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-bu-1-inil)-3-[4-(tetrahidro-furan-3R-iloxi)-trans-ciclohexilamino]-tiofeno-2-carboxílico (84 mg, 0,2 mmol) y piridina (3 ml). La solución se calentó a 85 °C durante una noche. La reacción se enfrió a t.a., se concentró y se recogió en THF/MeOH (5:1). Después, la solución se trató con LiOH (1 mmol, 41 mg) y se calentó a 65 °C durante 1 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC con CH_3CN (TFA al 0,1 %)/ H_2O (TFA al 0,1 %) para proporcionar el Compuesto 322 en forma de un sólido incoloro. EM (m/z): 516,3 [M+H] $^+$; tiempo de retención de HPLC 8,53 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) desarrollo de 30 min.
- 10
- 15 Ejemplo 325 - Compuesto 325: Ácido 3-[[4-(4-dimetilaminometil-pyridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4-metileno-ciclohexanocarbonil]-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico

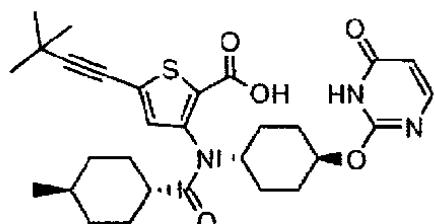
Esquema 13



Compuesto 325

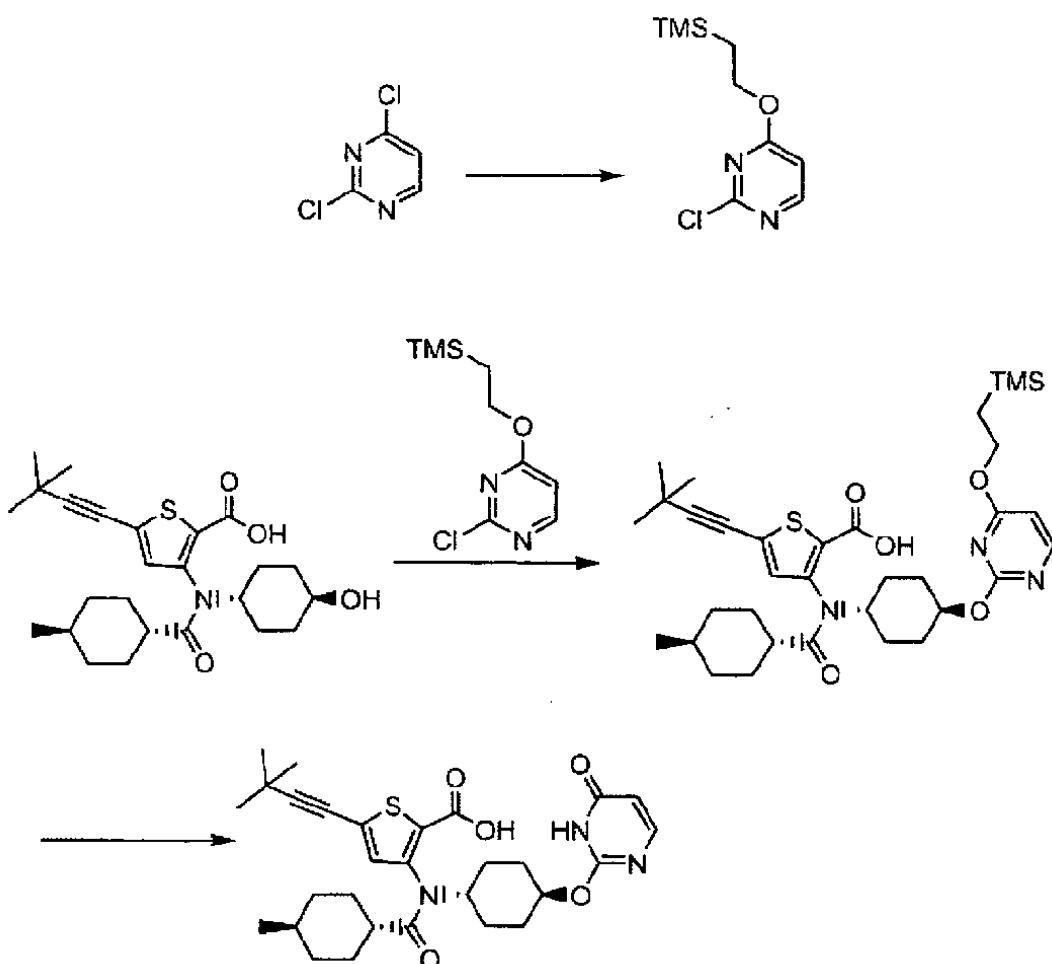
Se sintetizó el Compuesto 325 de manera análoga al Ejemplo 311: EM (m/z): 579,0 [M+H] $^+$; tiempo de retención de HPLC 3,48 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

- 20 Ejemplo 326 - Compuesto 326: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 326

Esquema 14

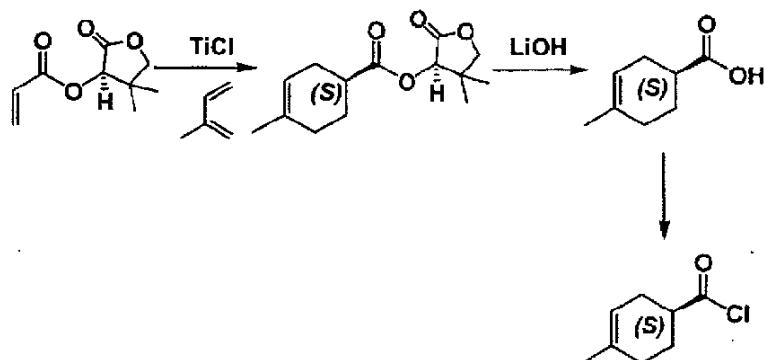


Se trató 2,4-dicloro-pirimidina (2,00 g, 13,4 mmol) en THF (30 ml) con hidruro sódico (670 mg, dispersión al 60 % en aceite, 16,8 mmol) seguido de 2-trimetilsilanol-etanol (2,01 ml, 14,1 mmol) en porciones durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se trató con HCl 1 M (20 ml). Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con 1:1 de acetato de etilo:hexanos (100 ml) seguido de acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-30 %:hexanos, columna de 80 g), proporcionó 2,45 g (rendimiento del 79 %) de 2-cloro-4-(2-trimetilsilanol-etoxi)-pirimidina en forma de una mezcla de reigiosómeros.

- 5 Se disolvieron 2-cloro-4-(2-trimetilsilanol-etoxi)-pirimidina (388 mg, 1,68 mmol) y ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-hidroxi-ciclohexil)-(4-metil-ciclohexanocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (150 mg, 0,337 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml) y se trataron con hidruro sódico (67 mg, dispersión al 60 % en aceite, 1,68 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno hasta que disminuyó el burbujeo, después se cerró herméticamente y se calentó por microondas (90 °C, 65 min). Se añadieron una porción adicional de 2-cloro-4-(2-trimetilsilanol-etoxi)-pirimidina (388 mg, 1,68 mmol) e hidruro sódico (67 mg, dispersión al 60 % en aceite, 1,68 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno hasta que disminuyó el burbujeo. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó por microondas (100 °C, 45 min). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (aproximadamente 5 ml) y se inactivó con ácido cítrico al 10 % (aproximadamente 2 ml). Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después de concentración, el residuo resultante se purificó por HPLC con CH₃CN (TFA al 0,1 %)/H₂O (TFA al 0,1 %) para proporcionar 39 mg de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-metil-ciclohexanocarbonil)-{4-[4-(2-trimetilsilanol- etoxi)-pirimidin-2-iloxi]-ciclohexil}-amino)-tiofeno-2-carboxílico.
- 10 Se trató ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-((4-metil-ciclohexanocarbonil)-{4-[4-(2-trimetilsilanol-etoxi)-pirimidin-2-iloxi]-ciclohexil}-amino)-tiofeno-2-carboxílico (37 mg, 0,058 mmol) en THF (1 ml) con fluoruro de tetrabutilamonio (0,087 ml, 1 M en THF, 0,087 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió una porción adicional de fluoruro de tetrabutilamonio (0,290 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Despues de concentración, el residuo se purificó por HPLC con CH₃CN (TFA al 0,1 %)/H₂O (TFA al 0,1 %) para
- 15
- 20
- 25

proporcionar 18 mg (rendimiento del 58 %) del Compuesto 326: EM (m/z): 537,9 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 4,28 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Esquema 15



5 Se enfrió 4,4-dimetil-2-oxo-tetrahidro-furan-3-il éster del ácido acrílico (R) (2,92 g, 15,9 mmol) en diclorometano (20 ml) y hexanos (3 ml) a -10 °C y se trató con tetracloruro de titanio (2,4 ml, 2,4 M en diclorometano, 2,4 mmol). La solución de color rojo se agitó durante 15 min y se trató gota a gota con isopreno (2,4 ml, 23,8 mmol) durante 5 min. Despues de agitar durante 1,5 h, se añadió una porción adicional de isopreno (2,4 ml, 23,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó de -10 a 0 °C durante 2,5 h. Despues de enfriar a -10 °C, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio (ac. sat.). Se añadieron agua y acetato de etilo:hexanos (1:1). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo:hexanos (1:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-40 %:Hex, columna de 80 g) para proporcionar 3,35 g (rendimiento del 84 %) de 4,4-dimetil-2-oxo-tetrahidro-furan-3-il éster del ácido 4-metil-ciclohex-3-(S)-enocarboxílico en forma de un aceite transparente.

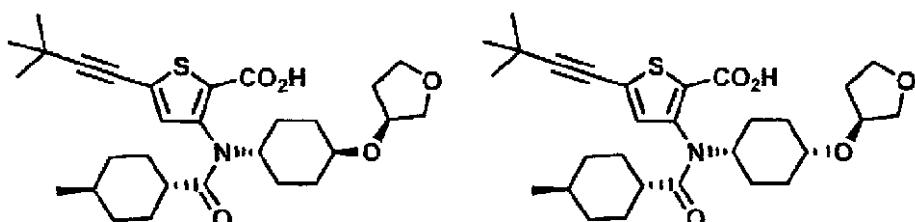
10 15 Se trató 4,4-dimetil-2-oxo-tetrahidrofuran-3-il éster del ácido 4-metil-ciclohex-3-(S)-enocarboxílico (3,34 g, 13,2 mmol) en THF (25 ml), agua (2,5 ml) y metanol (2,5 ml) con hidróxido de litio monohidratado (2,8 g, 66,2 mmol) y se calentó a 50 °C con agitación. Despues de 1 h, la mezcla de reacción se trató con HCl 1 M (aproximadamente 25 ml). La mezcla se extrajo con hexanos:acetato de etilo (200 ml: 15 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a 2,4 g de un semisólido de color blanco. El residuo se disolvió de nuevo en hexanos:diclorometano (100 ml, 95:5), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a 1,68 g (rendimiento del 91 %) de ácido (1S)-4-metil-ciclohex-3-enocarboxílico en forma de un polvo de color blanco.

20 25 Se secó azeotrópicamente ácido (1S)-4-metil-ciclohex-3-enocarboxílico (209 mg, 1,5 mmol) por evaporación en tolueno, se trató con fosfato potásico tribásico (383 mg, 1,8 mmol), se suspendió en diclorometano (4 ml) y se trató con dimetilformamida (2 gotas). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,3 ml, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 2 h. Despues de filtrar los sólidos, la solución se concentró, se trató con hexanos y se concentró de nuevo para proporcionar cloruro de 4-metilciclohex-3-enocarbonilo (S) en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó inmediatamente en la siguiente etapa

Ejemplo 327:

30 Compuesto 331: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3(S)-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico

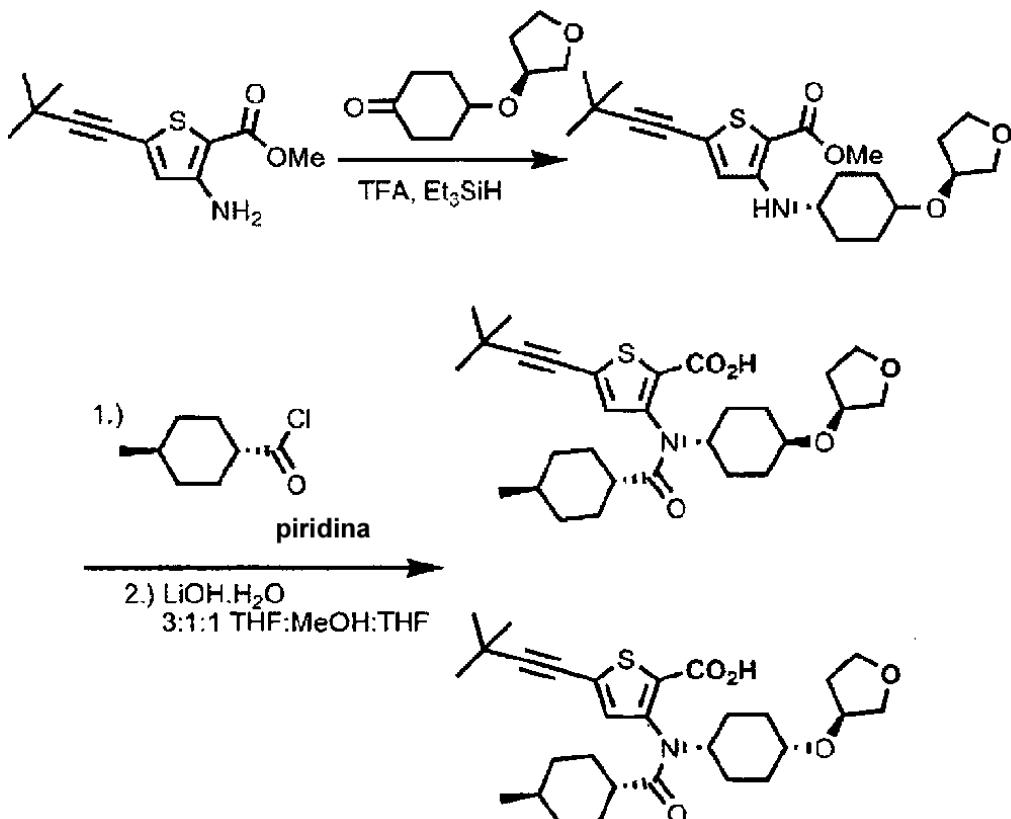
Compuesto 332: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(trans-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3 (S)-iloxi)-cis-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 331

Compuesto 332

Esquema 17



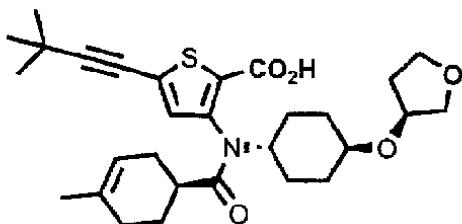
Una mezcla de éster metílico del ácido 3-amino-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (2,41 g, 10,2 mmol), 4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-ciclohexanona (1,6 g, 8,5 mmol), TFA (2,6 ml, 34 mmol) y trietilsilano (2,7 ml, 17 mmol) en CH_2Cl_2 (12 ml) se agitó durante 22 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el aceite en bruto

5 se disolvió en tolueno (50 ml) y se concentró (repetido) para dar un sólido de color amarillo. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 10-25 %/hexanos) para dar éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil)-but-1-inil)-3-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-ciclohexilamino]-tiofeno-2-carboxílico (2,28 g, 5,63 mmol) en forma de una mezcla de isómeros.

10 Se disolvió éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-ciclohexilamino]-tiofeno-2-carboxílico (105 mg, 0,26 mmol, mezcla 6:4 de isómeros trans:cis) en piridina (1 ml) y se añadió cloruro de *trans*-4-metilciclohexanocarbonilo (160 mg, 1,0 mmol). La solución se agitó durante 18 h a 90 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-70 %/hexanos) para dar éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico (90 mg, 0,17 mmol) en forma de una mezcla de isómeros.

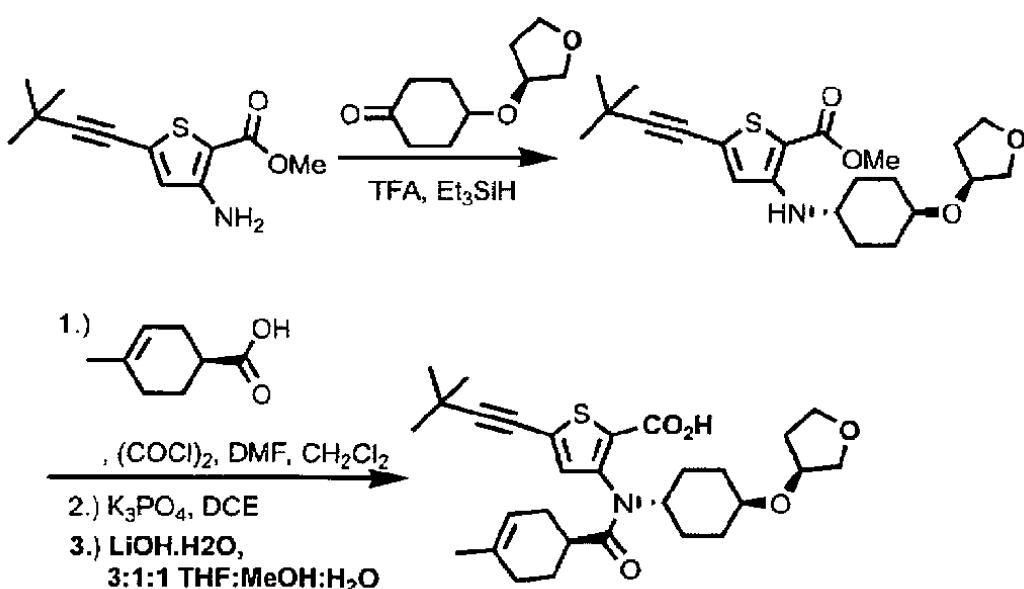
15 Se disolvió éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico (90 mg, 0,17 mmol) en THF (1,5 ml), MeOH (0,5 ml) y H_2O (0,5 ml). A esta solución se le añadió LiOH H_2O (74 mg, 1,8 mmol). La reacción se agitó a 45 °C durante 1 h y después se acidificó con HCl al 10 % (ac.). La solución de reacción se extrajo tres veces en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(*trans*-4-metilciclohexanocarbonil)-[4-(tetrahidro-furan-3(S)-iloxi)-*trans*-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 331) (39 mg, 0,08 mmol): EM (m/z): 516,0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; tiempo de retención de HPLC 4,64 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %) y ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-[4-(tetrahidrofuran-3(S)-iloxi)-*cis*-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 332) (9 mg, 0,02 mmol): EM (m/z): 515,9 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; tiempo de retención de HPLC 4,70 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 333 - Compuesto 333: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(1S)-4-metil-ciclohex-3-enocarbonil}-[4-(tetrahidro-furan-3(S)-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 333

Esquema 18



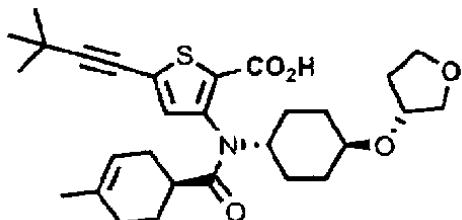
- 5 Una mezcla de éster metílico del ácido 3-amino-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico (2,41 g, 10,2 mmol), 4-tetrahidro-furan-3(S)-iloxi)-ciclohexanona (1,6 g, 8,5 mmol), TFA (2,6 ml, 34 mmol) y trietilsilano (2,7 ml, 17 mmol) en CH₂Cl₂ (12 ml) se agitó durante 22 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el aceite en bruto se disolvió en tolueno (50 ml) y se concentró (repetido) para dar un sólido de color amarillo. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 10-25 %/hexanos) para dar éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-trans-ciclohexilamino]-tiofeno-2-carboxílico (1,09 g, 2,69 mmol) en forma de un sólo isómero.

Se disolvió ácido (1S)-4-metil-ciclohex-3-eno-1-carboxílico (130 mg, 0,93 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml). Se añadieron K₃PO₄ (400 mg, 1,9 mmol) y DMF (20 µl). La solución se enfrió a 0 °C y después se añadió lentamente (COCl)₂ (200 µl, 2,1 mmol) a la solución. La reacción se calentó a t.a y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se decantó del K₃PO₄ insoluble y se concentró. El residuo se recogió en hexanos y se concentró; esta coevaporación en hexanos se repitió una vez más. Al residuo se añadieron éster metílico del ácido (3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-trans-ciclohexilamino]-tiofeno-2-carboxílico (100 mg, 0,25 mmol), K₃PO₄ (200 mg, 0,98 mmol), DCE (1,2 ml). La solución se calentó a 90 °C durante una noche. La reacción se enfrió a t.a, se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-70 %/hexanos) para dar éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(1S)-4-metil-ciclohex-3-enocarbonil}-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico (24 mg, 0,05 mmol).

Se disolvió éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(1S)-4-metil-ciclohex-3-enocarbonil}-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-trans-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico (19 mg, 0,04 mmol) en THF (0,6 ml), MeOH (0,2 ml) y H₂O (0,2 ml). A esta solución se le añadió LiOH·H₂O (20 mg, 0,5 mmol). La reacción se agitó a t.a durante 1 h, se diluyó con agua y se acidificó con HCl al 10 % (ac.). La solución de reacción se extrajo tres veces en acetato de etilo,

se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(1S)-4-metil-ciclohex-3-enocarbonil]-[4-(tetrahidro-furan-3S-iloxi)-*trans*-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 333) (11 mg, 0,02 mmol): EM (m/z): 514,0 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 4,53 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

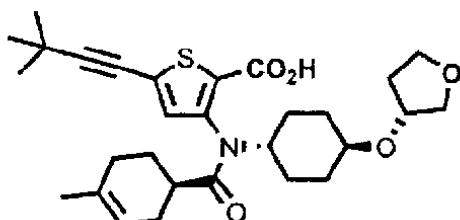
- 5 Ejemplo 334 - Compuesto 334: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(1S)-4-metil-ciclohex-3-enocarbonil]-[4-(tetrahidro-furan-3(R)-iloxi)-*trans*-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 334

10 El Compuesto 334 se preparó de una manera similar al Ejemplo 333, usando 4-(tetrahidro-furan-3(R)-iloxi)-ciclohexanona en lugar de 4-(tetrahidro-furan-3(S)-iloxi)-ciclohexanona: EM (m/z): 516,0 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 4,64 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %); EM (m/z): 514,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 4,53 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

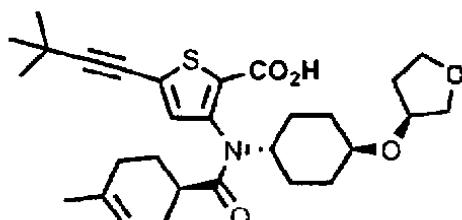
- Ejemplo 335 - Compuesto 335: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(1R)-4-metil-ciclohex-3-enocarbonil]-[4-(tetrahidro-furan-3(R)-iloxi)-*trans*-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 335

15 El compuesto 335 se preparó de una manera similar al Ejemplo 333, usando 4-(tetrahidro-furan-3(R)-iloxi)-ciclohexanona en lugar de 4-(tetrahidro-furan-3(S)-iloxi)-ciclohexanona y ácido (1R)-4-metil-ciclohex-3-eno-1-carboxílico en lugar de ácido (1S)-4-metil-ciclohex-3-eno-1-carboxílico: EM (m/z): 514,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 4,52 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

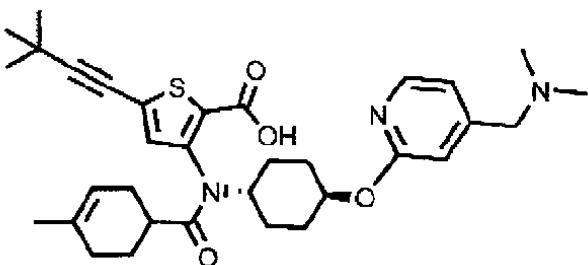
- 20 Ejemplo 336 – Compuesto 336: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(1R)-4-metil-ciclohex-3-enocarbonil]-[4-(tetrahidro-furan-3(S)-iloxi)-*trans*-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 336

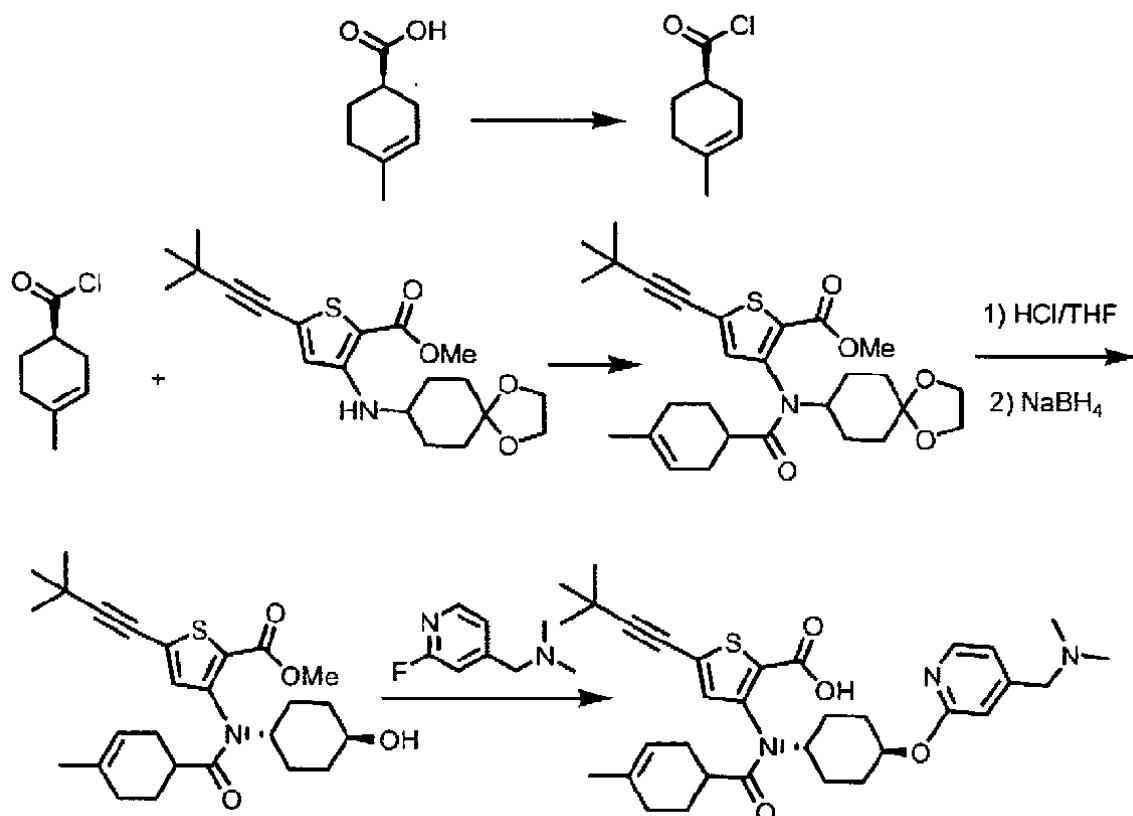
El Compuesto 336 se preparó de una manera similar al Ejemplo 333 usando ácido (1R)-4-metil-ciclohex-3-eno-1-carboxílico en lugar de ácido (1S)-4-metil-ciclohex-3-eno-1-carboxílico: EM (m/z): 514,0 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 4,53 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Ejemplo 337 - Compuesto 337: Ácido 3-[4-(4-dimetilaminometil-piridin-2-iloxi)-*trans*-ciclohexil]-[4-metil-ciclohex-3-enocarbonil]-amino]-5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 337

Esquema 19



- 5 Se disolvió ácido (1S)-4-metil-ciclohex-3-eno-1-carboxílico (250 mg, 1,78 mmol), secado azeotrópicamente por evaporación en tolueno, en diclorometano (4 ml) y se trató con dimetilformamida (1 gota). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,42 ml, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 4 h. La solución se concentró, se trató con hexanos y se concentró de nuevo para proporcionar cloruro de ácido (1S)-4-metil-ciclohex-3-eno-1-carboxílico en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

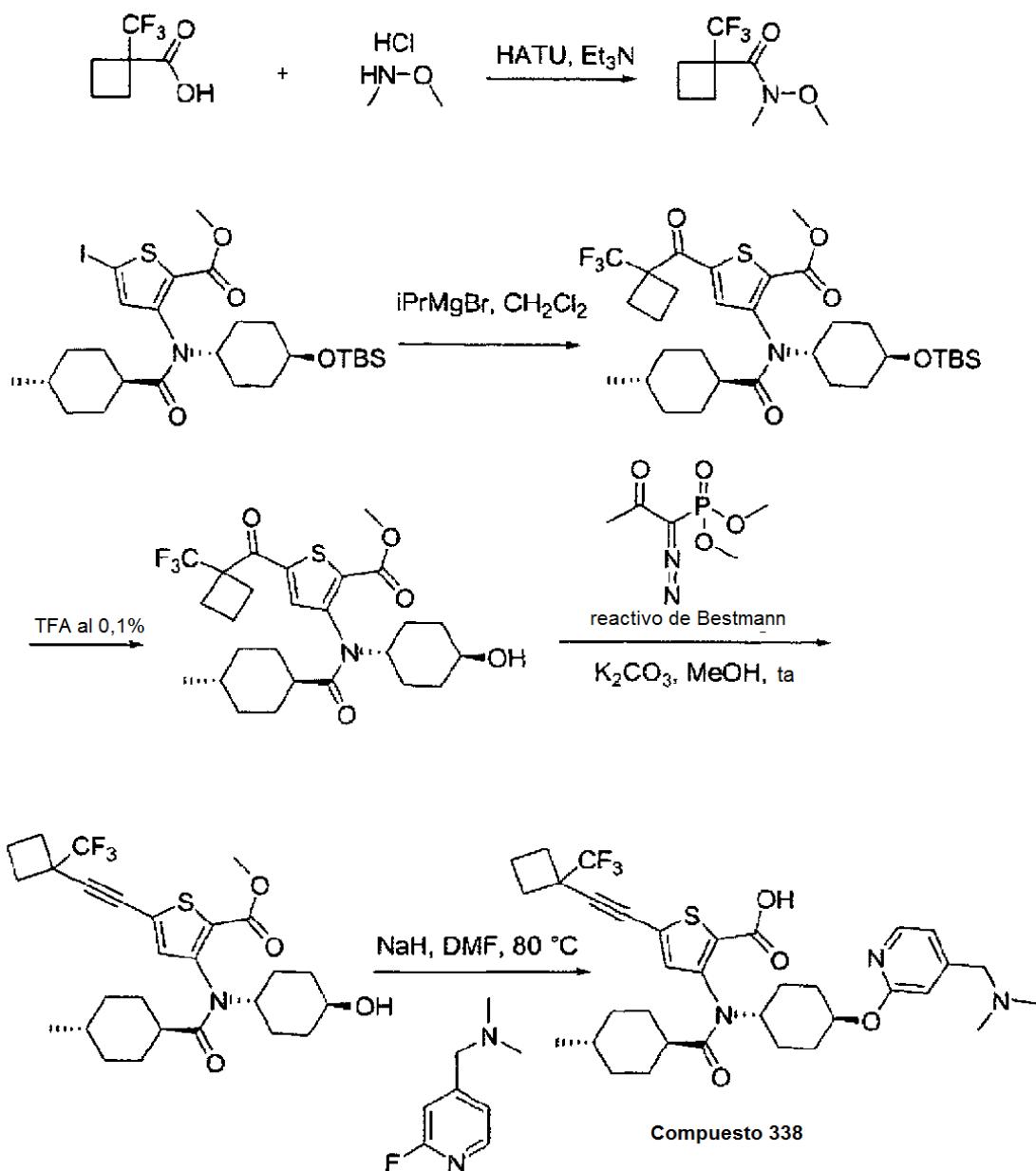
- 10
15 Se disolvieron cloruro de ácido (1S)-4-metil-ciclohex-3-eno-1-carboxílico (1,8 mmol), éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-ylamino)-tiofeno-2-carboxílico (336 mg, 0,89 mmol) y DMAP (217 mg, 1,8 mmol) en dicloroetano (2,2 ml), se cerró herméticamente con un tapón y se calentó a 80 °C. Después de 2 h, la temperatura se elevó a 90 °C y la solución se agitó 16 h. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 100 °C, se agitó durante 24 h y se repartió entre agua y acetato de etilo:hexanos (1:1). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo:hexanos (1:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5 %:hexanos durante 5 min

después EtOAc al 5-40 %:hexanos, 20 min, columna de 24 g) proporcionó 250 mg (rendimiento del 56 %) del éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-(4-metil-ciclohex-3-enocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico deseado en forma de una espuma de color blanco.

- 5 Se disolvió éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-(4-metil-ciclohex-3-enocarbonil)-amino]-tioden-2-carboxílico (240 mg, 0,48 mmol) en THF (3,2 ml) y se trató con HCl 4 M (1,6 ml, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadió metanol (15-20 gotas) y la solución se agitó durante 3 h. Se añadieron una porción adicional de HCl 4 M (1,6 ml, 0,8 mmol) y metanol (1 ml) y la solución se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, seguido de 40 °C durante 4 h. La solución se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico (ac. sat.) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 233 mg (rendimiento cuantitativo) del éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohex-3-enocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico deseado en forma de una espuma de color blanco.
- 10 Se trató éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-metil-ciclohex-3-enocarbonil)-(4-oxo-ciclohexil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico (233 mg, 0,51 mmol) en THF (3 ml) y agua (0,3 ml) con borohidruro sódico (19 mg, 0,48 mmol).
- 15 Después de agitar durante 20 min, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10 %:hexanos, 4 min, EtOAc al 10-70 %:hexanos, 12 min, columna de 12 g) proporcionó 130 mg (rendimiento del 59 %) del éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-hidroxi-*trans*-ciclohexil)-(4-metil-ciclohex-3-enocarbonil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico deseado.
- 20 Se trataron éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(4-hidroxi-*trans*-ciclohexil)-(4-metil-ciclohex-3-enocarbonil)-amino]-tioden-2-carboxílico (40 mg, 0,088 mmol) y (N,N-dimetil)-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)amina (84 mg, 0,55 mmol) en DMF (1 ml) con hidruro sódico (22 mg, dispersión al 60 % en aceite, 0,55 mmol). Después de que disminuyera el burbujeo, la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó por microondas (90 °C) durante 70 min. La mezcla de reacción se trató con ácido cítrico al 10 % (2-3 ml) seguido de agua (2-3 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron dos veces con acetato de etilo, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el Compuesto 337, 18 mg (rendimiento del 35 %): EM (m/z): 578,0 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 3,53 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).
- 25

Ejemplo 338 - Compuesto 338: Ácido 3-((1r,4R)-N-((1r,4R)-4-(4-((dimetilamino)metil)piridin-2-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-((1-(trifluorometil)ciclobutil)etinil)tofeno-2-carboxílico

Esquema 20



- 5 Se cargaron HATU (14,9 g, 39,3 mmol, 1,1 equiv.) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3,9 g, 39,3 mmol, 1,1 equiv.) en un matraz de fondo redondo que contenía 200 ml de diclorometano. Se añadió trietilamina (14,9 ml, 107 mmol, 3,0 equiv.) y después se añadió una solución de ácido (1-trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (6,0 g, 35,7 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (25 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la consumición completa del ácido carboxílico. La solución se concentró al vacío para retirar los volátiles y el residuo se repartió entre DCM (200 ml) y NH₄Cl saturado (100 ml). El material acuoso se extrajo con DCM (200 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto (5,64 g, 27 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite incoloro.
- 10 Una solución de 3-((1r,4R)-N-((1r,4R)-4-(terc-butildimetsilsiloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-yodotofeno-2-carboxilato de metilo (620 mg, 1 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (5,0 ml) en un matraz de fondo redondo se

enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 1,1 mmol, 1,1 equiv.) y después se agitó durante 30 min. Una solución de amida (232 mg, 1,1 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (1,0 ml) se añadió lentamente y la solución resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se vertió en NH₄Cl saturado (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto (186 mg, 0,3 mmol, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color blanco.

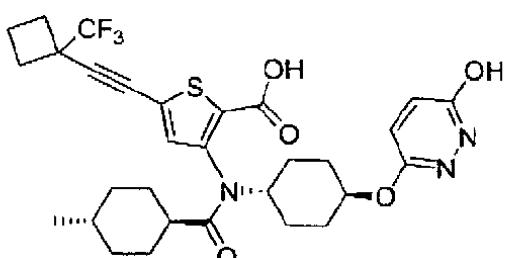
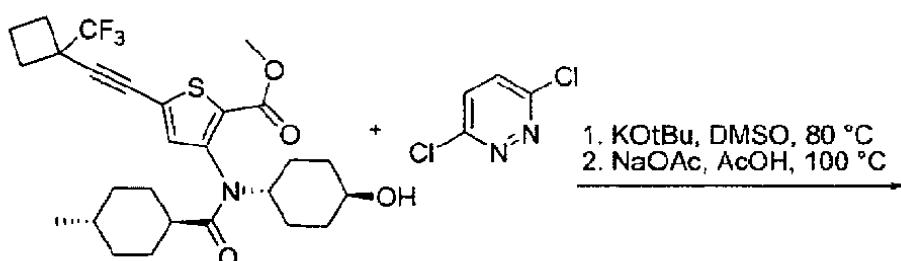
Se disolvió 3-((1r,4R)-N-((1r,4R)-4-(terc-butildimetsiloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-((1-trifluorometil)ciclobutanocarbonil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (550 mg, 0,85 mmol) en acetonitrilo (5 ml), H₂O (1 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la consumición completa del material de partida. Después de concentrar para retirar los volátiles, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto (430 mg, 0,81 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución de 3-((1r,4R)-N-((1r,4R)-4-hidroxyciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-((1-trifluorometil)ciclobutanocarbonil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (400 mg, 0,75 mmol, 1,0 equiv.) y 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo (232 mg, 1,2 mmol, 1,6 equiv.) en MeOH (3,0 ml) se le añadió K₂CO₃ (259 mg, 1,9 mmol, 2,5 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y HCl 1 N (100 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto (200 mg, 0,38 mmol, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución de 3-((1r,4R)-N-((1r,4R)-4-hidroxyciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-((1-trifluorometil)ciclobutil)etinil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (50 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (20 mg, 0,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió (N,N-dimetil)-(2-fluoro-piridin-4-ilmetil)amina (46 mg, 0,3 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el Compuesto 338 (27 mg, 0,042 mmol, 42 %) en forma de un sólido de color blanco: EM (m/z) 646,3 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 1,76 min (acetonitrilo al 50-95 % con TFA al 0,05 %:agua con TFA al 0,05 %).

Ejemplo 339 - Compuesto 339: Ácido 3-((1r,4R)-N-((1r,4R)-4-(6-hidroxipiridazin-3-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexano-carboxamido)-5-((1-(trifluorometil)ciclobutil)etinil)tiofeno-2-carboxílico

Esquema 21



Compuesto 339

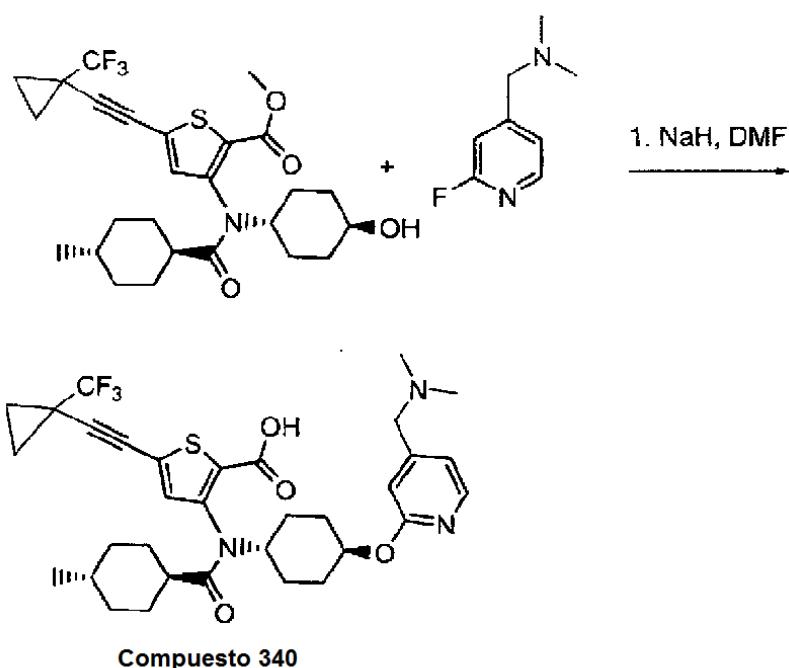
30
A una solución de 3-((1r,4R)-N-((1r,4R)-4-hidroxyciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-((1-(trifluorometil)ciclobutil)etinil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (50 mg, 0,1 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió KOtBu (168 mg, 1,5

mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió 1-(2-fluoropiridin-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (149 mg, 1,0 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C en un reactor de microondas durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purificó por HPLC preparativa de fase inversa.

5 El producto de la etapa anterior se disolvió en AcOH (2,0 ml) y se añadió NaOAc (82 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 110 °C. Después de retirar los volátiles, el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el Compuesto 338 (18 mg, 0,03 mmol, 30 %) en forma de un sólido de color blanco: EM (m/z) 606,1 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 3,1 min (acetonitrilo al 5-95 % con TFA al 0,05 %:agua con TFA al 0,05 %).

10 Ejemplo 340 - Compuesto 340: Ácido 3-((1r,4R)-N-((1r,4R)-4-((dimetilamino)metil)piridin-2-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxámido-5-((1-(trifluorometil)ciclopropil)etinil)tofeno-2-carboxílico

Esquema 22

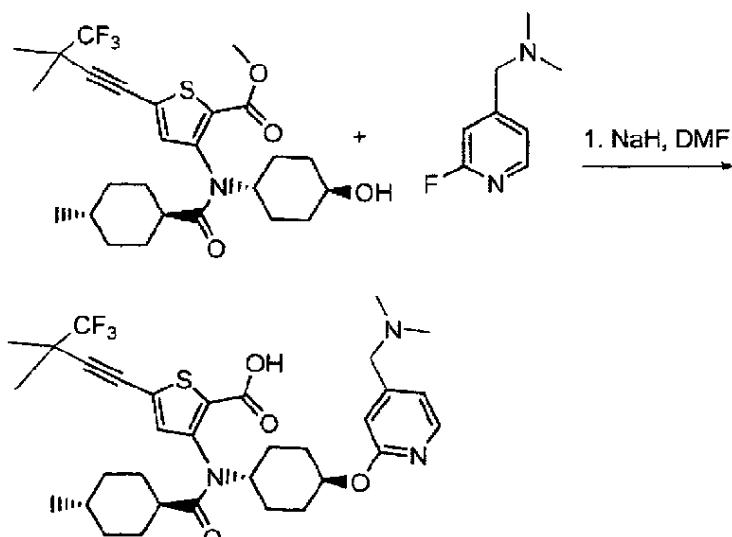


Compuesto 340

El Compuesto 340 se preparó por la misma ruta que el Ejemplo 338, exceptuando la sustitución de ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico en la formación de la amida de Weinreb: EM (m/z) 632,2 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 3,96 min (acetonitrilo al 50-95 % con TFA al 0,05 %:agua con TFA al 0,05 %).

Ejemplo 341 - Compuesto 341: Ácido 3-((1r,4R)-N-((1r,4R)-4-(4-((dimetilamino)metil)piridin-2-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxílico

Esquema 23

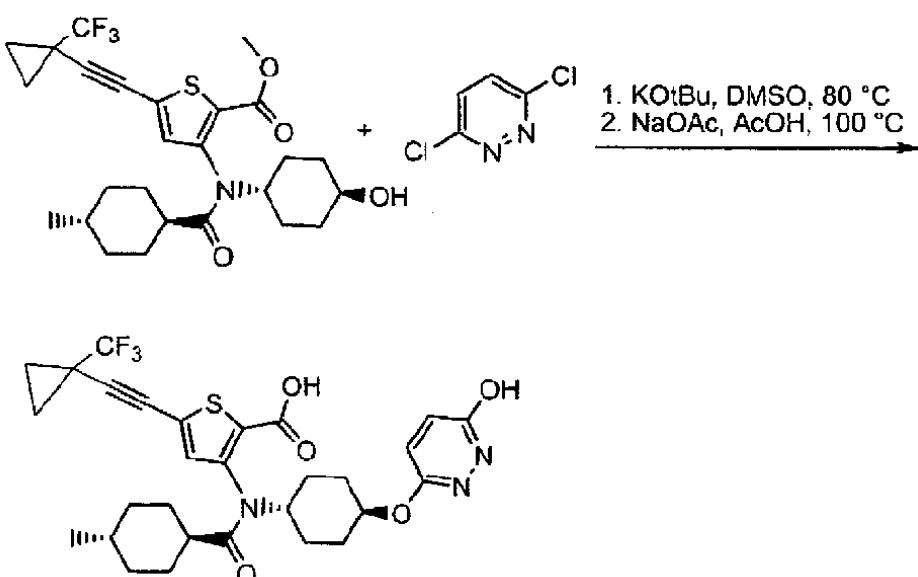


Compuesto 341

El Compuesto 341 se preparó por la misma ruta que el Ejemplo 338, exceptuando la sustitución de ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico en la formación de la amida de Weinreb: EM (m/z) 634,3 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 4,10 min (acetonitrilo al 5-95 % con TFA al 0,05 %:agua con TFA al 0,05 %).

Ejemplo 342 - Compuesto 342: Ácido 3-((1r,4R)-N-((1r,4R)-4-(6-hidroxipiridazin-3-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexanocarboxamido)-5-((1-(trifluorometil)ciclopropil)etinil)tiofeno-2-carboxílico

Esquema 24

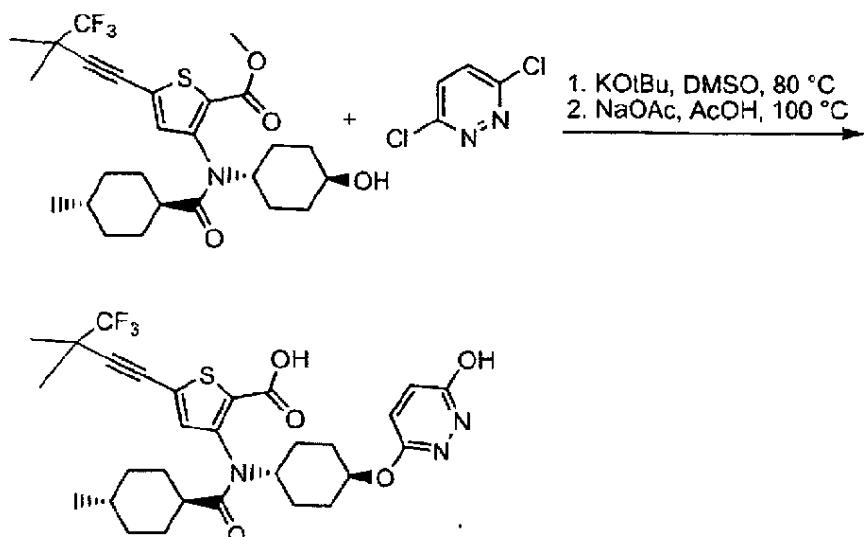


Compuesto 342

El Compuesto 342 se preparó por la misma ruta que el Ejemplo 339, exceptuando la sustitución del intermedio de alcohol secundario diferente mostrado anteriormente en la formación del éter: EM (m/z) 614,1 [M+Na]⁺ tiempo de retención de HPCL: 4,34 min (acetonitrilo al 5-95 % con TFA al 0,05 %:agua con TFA al 0,05 %).

- 5 Ejemplo 343 - Compuesto 343: Ácido 3-((1r,4R)-N-((1r,4R)-4-(6-hidroxipirimidin-3-iloxi)ciclohexil)-4-metilciclohexano-carboxamido)-5-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-inil)tiofeno-2-carboxílico

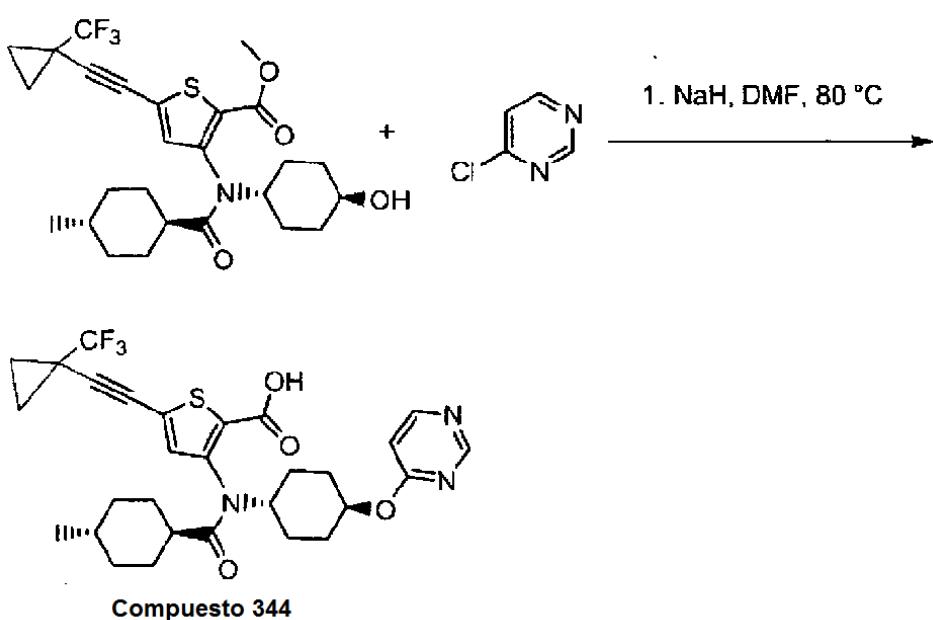
Esquema 25



El Compuesto 343 se preparó por la misma ruta que el Ejemplo 339, exceptuando la sustitución del intermedio de alcohol secundario diferente mostrado anteriormente en la formación del éter: EM (m/z) 616,2 [M+Na]⁺ tiempo de retención de HPCL: 4,48 min (acetonitrilo al 5-95 % con TFA al 0,05 %:agua con TFA al 0,05 %).

- 10 Ejemplo 344 - Compuesto 344: Ácido 3-((1r,4R)-4-metil-N-((1r,4R)-4-(pirimidin-4-iloxi)ciclohexanocarboxamido)-5-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etinil)tiofeno-2-carboxílico

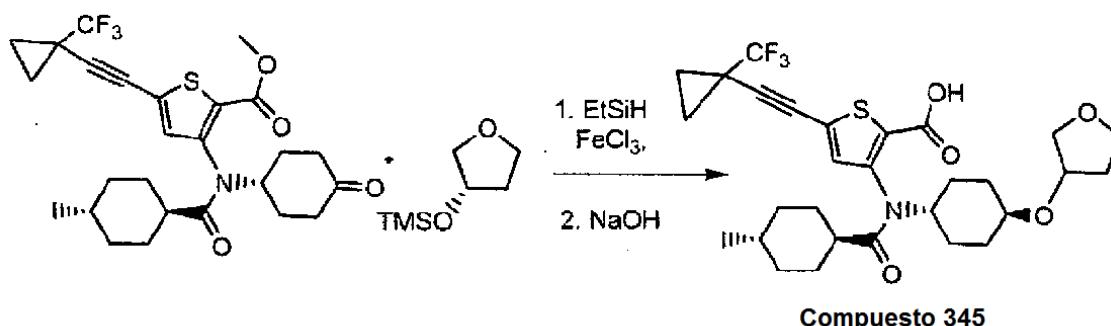
Esquema 26



El Compuesto 344 se preparó por la misma ruta que el Ejemplo 340, exceptuando la sustitución de clorhidrato de 4-cloropirimidina como el electrófilo en la etapa de formación de éster final: EM (m/z) 574,3 [M-H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 4,38 min (acetonitrilo al 5-95 % con TFA al 0,05 %:agua con TFA al 0,05 %).

5 Ejemplo 345 - Compuesto 345: Ácido 3-((1r,4R)-4-metil-N-((1r,4R)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)-5-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etinil)tiofeno-2-carboxílico

Esquema 27

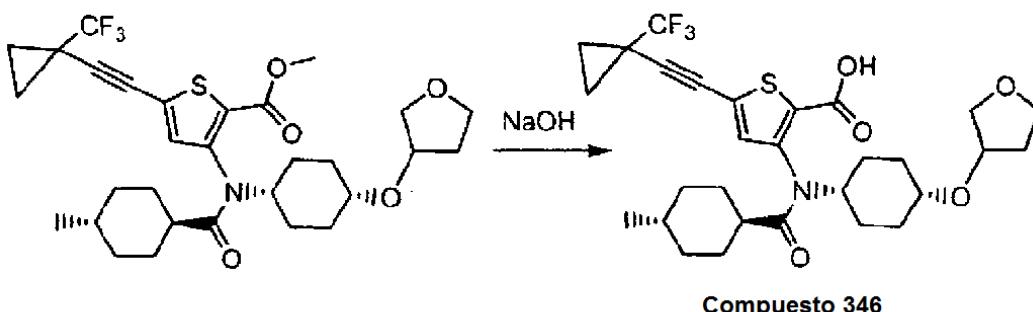


A una suspensión de 3-((1r,4R)-4-metil-N-((1r,4R)-4-(oxociclohexil)ciclohexanocarboxamido)-5-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etinil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (82 mg, 0,161 mmol) y FeCl₃ (3 mg, 0,016 mmol), en nitrometano (1 ml), enfriada a 0 °C, se le añadió trimetil-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-silano puro (200 mg, 1,25 mmol), seguido de la adición de trietilsilano (0,051 ml, 0,322 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió tampón fosfato de pH 4,5 y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por HPLC con CH₃CN (TFA al 0,1 %)/H₂O (TFA al 0,1 %) proporcionó 3-((1r,4R)-4-metil-N-((1r,4R)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)-5-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etinil)tiofeno-2-carboxilato de metilo y 3-((1r,4R)-4-metil-N-((1s,4S)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)-5-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etinil)tiofeno-2-carboxilato de metilo. Después, cada uno de los diastereómeros se sometió por separado a hidrólisis del éster.

20 Se disolvió 3-((1r,4R)-4-metil-N-((1r,4R)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)-5-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etinil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (75 mg, 0,129 mmol) en tetrahidrofuran (1 ml). A esto, se le añadieron NaOH 2 N (0,65 ml, 1,3 mmol) y 2 gotas de metanol, y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, la solución de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y HCl 2 N (30 ml). La fase acuosa se lavó una vez con 30 ml de acetato de etilo y la fase orgánica combinada se concentró. La purificación por HPLC con CH₃CN (TFA al 0,1 %)/H₂O (TFA al 0,1 %) proporcionó ácido 3-((1r,4R)-4-metil-N-((1r,4R)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)-5-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etinil)tiofeno-2-carboxílico (31 mg, 0,55 mmol, 42 %) en forma de un sólido de color blanco: EM (m/z) 568,2 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 2,61 min (acetonitrilo al 50-95 % con TFA al 0,05 %:agua con TFA al 0,05 %).

25 Ejemplo 346 - Compuesto 346: Ácido 3-((1r,4R)-4-metil-N-((1s,4S)-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)-5-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etinil)tiofeno-2-carboxílico

Esquema 28

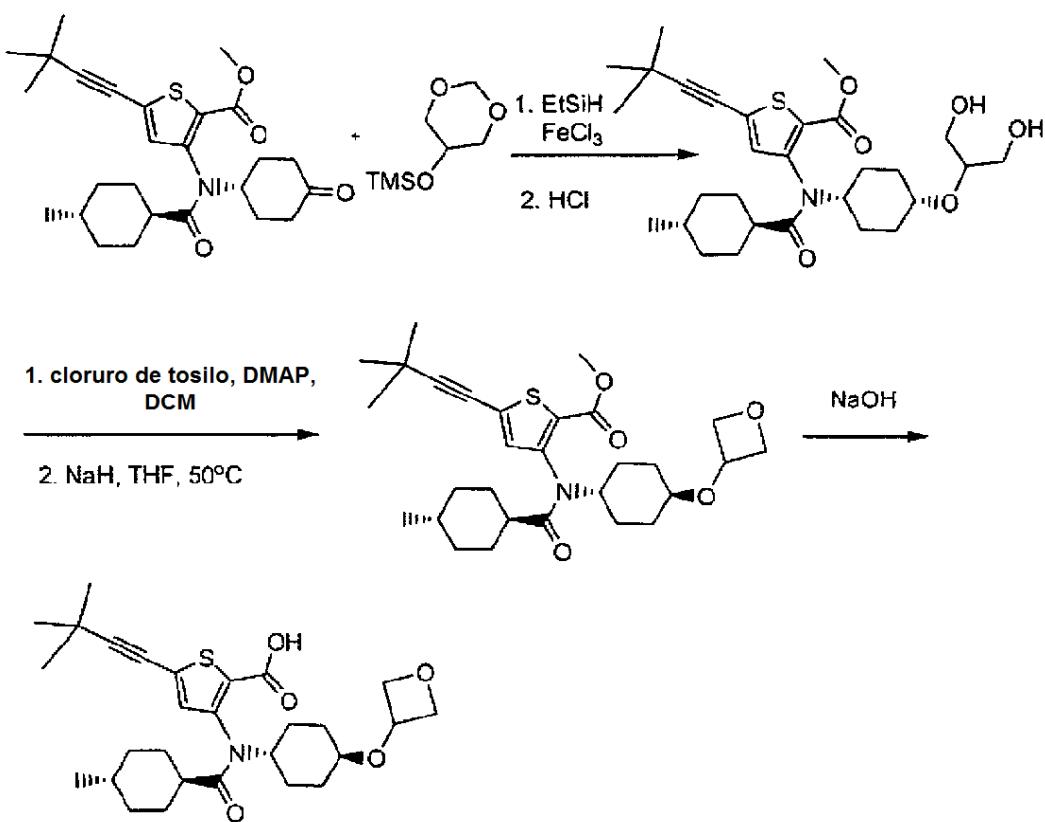


Se disolvió 3-((1r,4R)-4-metil-N-((1s,4S)-4-(tetrahidrofurano-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)-5-(2-(trifluorometil)ciclopropil)etinil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (12 mg, 0,021 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). A esto, se le añadieron NaOH 2 N (0,2 ml, 0,4 mmol) y 2 gotas de metanol, y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, la solución de reacción se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y HCl 2 N (15 ml).

5 La fase acuosa se lavó una vez con 15 ml de acetato de etilo y la fase orgánica combinada se concentró. La purificación por HPLC con CH₃CN (TFA al 0,1 %)/H₂O (TFA al 0,1 %) proporcionó ácido 3-((1r,4R)-4-metil-N-((1s,4S)-4-(tetrahidrofurano-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)-5-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etinil)tiofeno-2-carboxílico (4 mg, 0,007 mmol, 34 %) en forma de un sólido de color blanco: EM (m/z) 568,2 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 2,73 min (acetonitrilo al 50-95 % con TFA al 0,05 %:agua con TFA al 0,05 %).

10 Ejemplo 347 - Compuesto 347: Ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1r,4R)-4-metil-N-((1s,4S)-4-(oxetan-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)-5-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etinil)tiofeno-2-carboxílico

Esquema 29



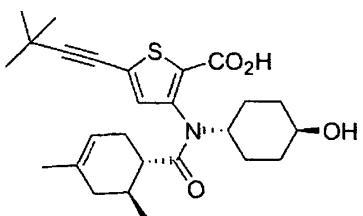
Compuesto 347

A una suspensión de 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1r,4r)-4-metil-N-4-(oxociclohexil)ciclohexanocarboxamido)tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 2,185 mmol) y FeCl₃ (35 mg, 0,22 mmol) en nitrometano (15 ml) enfriada a 0 °C se le añadió (1,3-dioxan-3-iloxi)trimetilsilano puro (1,05, 6 mmol), seguido de la adición de trietilsilano (0,59 ml, 4,37 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió tampón fosfato de pH 4,5 y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 45 % en hexanos) para proporcionar el producto de éter (704 mg, 1,29 mmol, rendimiento del 59 %) en forma de un aceite de color amarillo: EM (m/z) 546,5 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 4,13 min (acetonitrilo al 50-95 % con TFA al 0,05 %:agua con TFA al 0,05 %). Este aceite se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml) y HCl 2 N (7 ml) y después se calentó y se agitó a reflujo durante una noche. Después, la reacción se enfrió y se diluyó con agua (50 ml). Despues, la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. EL producto se recogió directamente para la siguiente etapa.

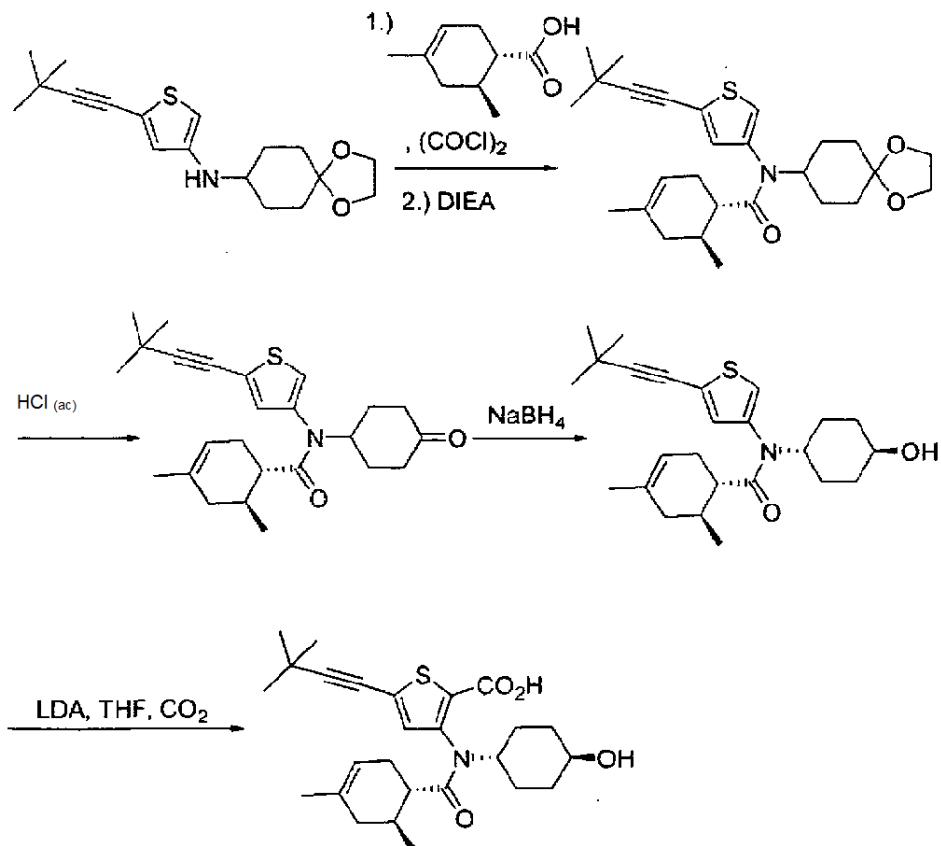
15 Se disolvieron dimetilaminopiridina (175 mg, 1,434 mmol) y el material de partida de disol en bruto (255 mg, 0,478 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml). Después, se añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (109 mg, 0,574 mmol) y la solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Despues, el exceso de cloruro de tosilo se

20
25

- inactivó con NH₄Cl acuoso (30 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano (30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofuran (4 ml) y se añadió hidruro sódico (50 mg, 1,195 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante una noche. Después, se añadió HCl 2 N (30 ml) y la solución se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por HPLC con CH₃CN (TFA al 0,1 %)/H₂O (TFA al 0,1 %) proporcionó 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1r,4R)-4-metil-N-((1s,4S)-4-(oxetan-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)-5-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etinil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (32 mg, 0,62 mmol, 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino: EM (m/z) 516,2 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 3,02 min (acetonitrilo al 50-95 % con TFA al 0,05 %:agua con TFA al 0,05 %).
- 10 Se disolvió 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1r,4R)-4-metil-N-((1s,4S)-4-(oxetan-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)-5-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etinil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (92 mg, 0,184 mmol) en tetrahidrofuran (5 ml). A esto, se le añadieron NaOH 2 N (0,92 ml, 1,84 mmol) y 2 gotas de metanol y la solución se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. La solución de reacción se acidificó con HCl 2 N (1,5 l). La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml) y se concentró. La purificación por HPLC con CH₃CN (TFA al 0,1 %)/H₂O (TFA al 0,1 %) proporcionó ácido 5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-((1r,4R)-4-metil-N-((1s,4S)-4-(oxetan-3-iloxi)ciclohexil)ciclohexanocarboxamido)-5-(2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)etinil)tiofeno-2-carboxílico (10 mg, 0,02 mmol, 11 %) en forma de un sólido de color blanco: EM (m/z) 502,2 [M+H]⁺ tiempo de retención de HPCL: 5,03 min (acetonitrilo al 5-95 % con TFA al 0,05 %:agua con TFA al 0,05 %).
- 15 Ejemplo 348 – Síntesis de ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(1S,6S)-(4,6-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-(4-hidroxi-ciclohexil)-amino]-tiofeno-2-carboxílico
- 20



Esquema 1



Se disolvió ácido (1S,6S)-4,6-dimetil-ciclohex-3-eno-carboxílico (3,04 g, 19,7 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) y se añadió DMF (20 µl). La solución se enfrió a 0 °C y después se añadió lentamente (COCl)₂ (3,7 ml, 39 mmol). La reacción se agitó en un baño de hielo durante 2 horas y después se concentró. El residuo se recogió en hexanos y se concentró; esta coevaporación en hexanos se repitió una vez más. Al residuo se añadió [5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-amina (4,16 g, 13 mmol), diisopropiletilamina (4,5 ml, 26 mmol) y 1,2-dicloroetano (40 ml) a 0 °C. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó dos veces con NH₄Cl saturado (ac.), se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por 5

cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc al 0-75 %/hexanos, para dar [5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-amida del ácido (1S,6S)-4,6-dimetilciclohex-3-eno-carboxílico (5,6 g, 12 mmol) en forma de un sólo isómero.

Se disolvió [5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(1,4-dioxaespiro[4,5]dec-8-il)-amida del ácido (1S,6S)-4,6-dimetilciclohex-3-eno-carboxílico (5,6 g, 12 mmol) en THF (70 ml) y se trató con HCl 4 M (35 ml). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó durante 2,5 h. Se retiró THF al vacío, y después la fase acuosa se extrajo tres veces en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (ac.), agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar [5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-oxo-ciclohexil)-amida del ácido (1S,6S)-4,6-dimetil-ciclohex-3-eno-carboxílico (5,05 g, 12 mmol).

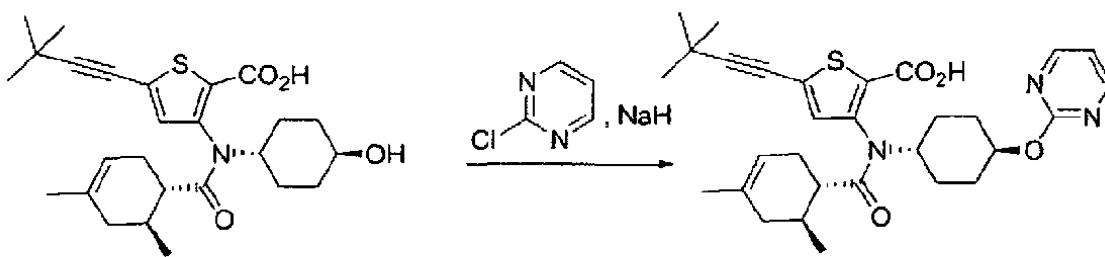
Se trató [5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(4-oxo-ciclohexil)-amida del ácido (1S,6S)-4,6-dimetil-ciclohex-3-eno-carboxílico (2,0 g, 4,9 mmol) en MeOH (100 ml) con borohidruro sódico (230 mg, 6,0 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 30 min, se añadió HCl 4 M (6 ml) y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (ac.) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La chromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-60 %/hexanos) dio la [5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(*trans*-4-hidroxyciclohexil)-amida del ácido (1S,6S)-4,6-dimetil-ciclohex-3-eno-carboxílico deseada (1,74 g, 4,2 mmol).

25 Se enfrió [5-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-tiofen-3-il]-(*trans*-4-hidroxyciclohexil)-amida del ácido (1S,6S)-4,6-dimetil-ciclohex-3-eno-carboxílico (1,74 g, 4,2 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C y se trató con diisopropilamina de litio (8,4 ml, 2,0 M en heptano/THF/PhEt, 16,8 mmol) y se dejó calentar a 0 °C en el transcurso de 2 horas. Se burbujeó vigorosamente CO₂ a través de la solución de reacción durante 10 minutos. Después, la reacción se detuvo con la adición de iPrOH,

se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH_4Cl saturado (ac.), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/diclorometano) proporcionó 530 mg (1,2 mmol) del compuesto del título: EM (m/z): 458,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; tiempo de retención de HPLC 4,35 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

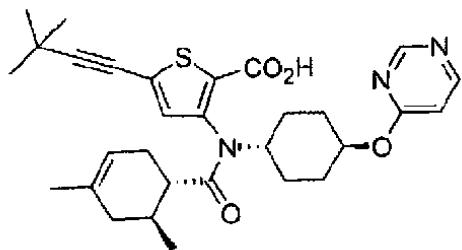
- 5 Ejemplo 349 - Compuesto 349: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-[(1S,6S)-(4,6-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[trans-4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico

Esquema 2



- 10 Se disolvieron ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3S-[(4,6S-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-(4-hidroxi-ciclohexil)-amino]-tiaden-2-carboxílico (51 mg, 0,11 mmol) y 2-cloropirimidina (100 mg, 0,87 mmol) en DMF (0,5 ml) y se trataron con hidruro sódico (49 mg, dispersión al 60 % en aceite, 1,2 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno hasta que disminuyó el burbujeo, después se cerró herméticamente y se calentó por microondas (90°C , 30 min). Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (aproximadamente 5 ml) y se inactivó con ácido cítrico al 10 % (aproximadamente 2 ml). Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después de la concentración del residuo resultante, se purificó por HPLC con CH_3CN (TFA al 0,1 %)/ H_2O (TFA al 0,1 %) para proporcionar 39 mg del Compuesto 349: EM (m/z): 533,9 $[\text{M}-\text{H}]^-$; tiempo de retención de HPLC 4,93 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).
- 15

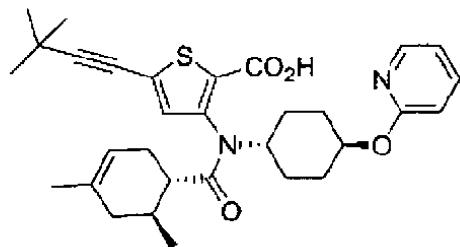
Ejemplo 350 - Compuesto 350: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(1S,6S)-(4,6-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[*trans*-4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 350

- 5 El Compuesto 350 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 349 usando clorhidrato de 4-cloropirimidina en lugar de 2-cloropirimidina: EM (m/z): 534,0 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPLC 4,27 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

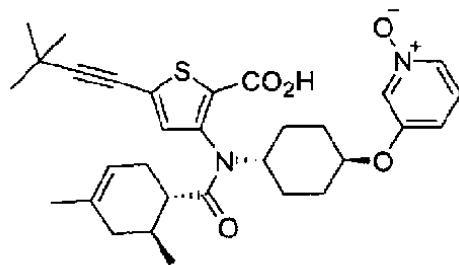
Ejemplo 351 - Compuesto 351: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3S-{(4,6S-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[*trans*-4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



Compuesto 351

- 10 El Compuesto 351 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 349 usando 2-cloropiridina en lugar de 2-cloropirimidina: EM (m/z): 532,9 [M-H]⁻; tiempo de retención de HPLC 4,75 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

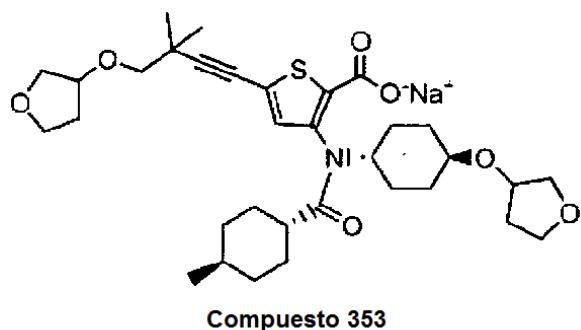
Ejemplo 352 - Compuesto 352: Ácido 5-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-{(1S,6S)-(4,6-dimetil-ciclohex-3-enocarbonil)-[*trans*-4-(1-oxi-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico



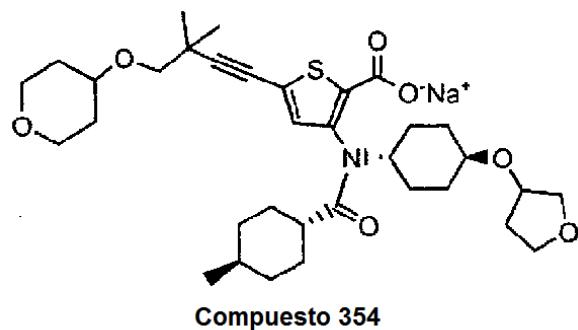
Compuesto 352

15

El Compuesto 352 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 349 usando N-óxido de 3-fluoropirimidina en lugar de 2-cloropirimidina: EM (m/z): 551,1 [M+H]⁺; tiempo de retención de HPLC 4,21 min (acetonitrilo al 2-98 %:agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

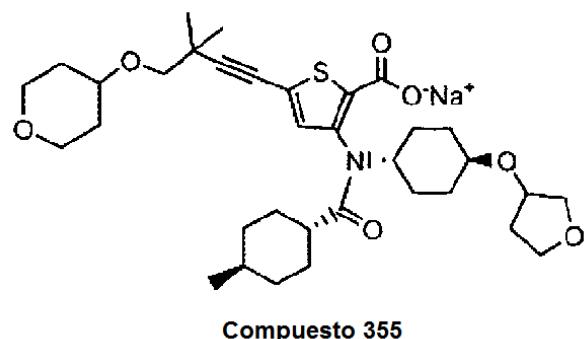
Ejemplo 353-Compuesto 353

El Compuesto 353 puede prepararse de la misma manera que en el Ejemplo 314.

Ejemplo 354-Compuesto 354

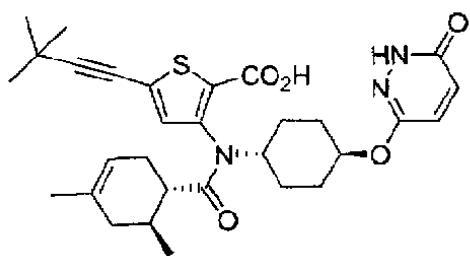
5

El Compuesto 354 puede prepararse de la misma manera que en el Ejemplo 314.

Ejemplo 355-Compuesto 355

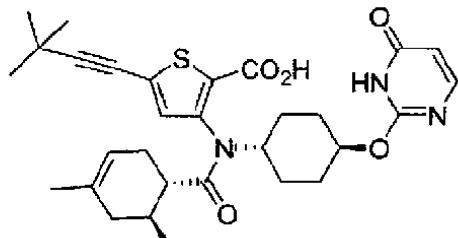
El Compuesto 355 puede prepararse de la misma manera que en el Ejemplo 314.

10

Ejemplo 356-Compuesto 356

Compuesto 356

El Compuesto 356 puede prepararse de la misma manera que el Ejemplo 349 usando 3,6-dicloropiridazina en lugar de 2-cloropirimidina.

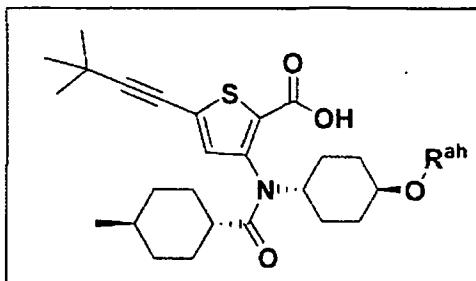
5 Ejemplo 357-Compuesto 357

Compuesto 357

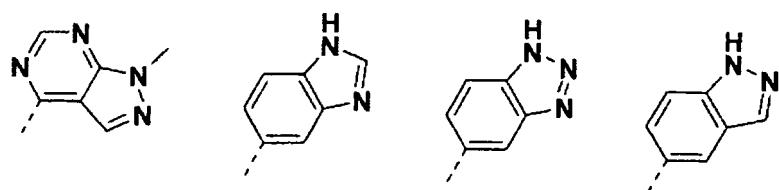
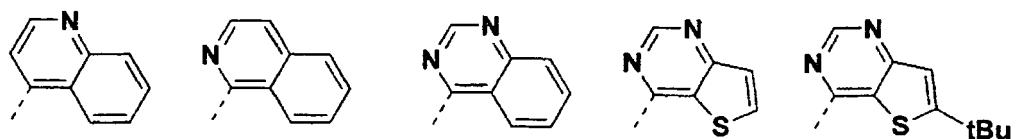
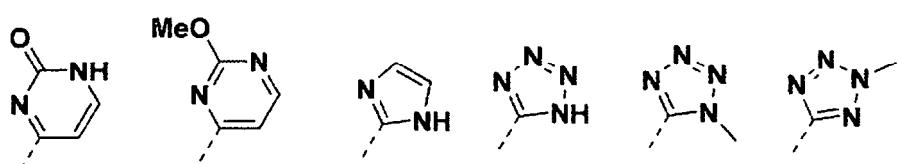
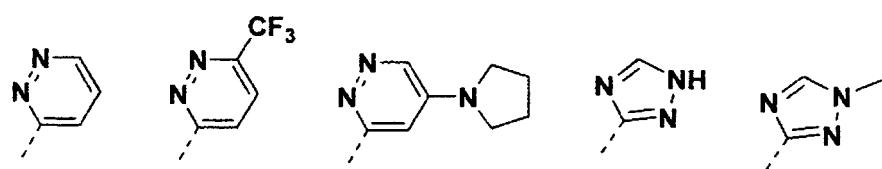
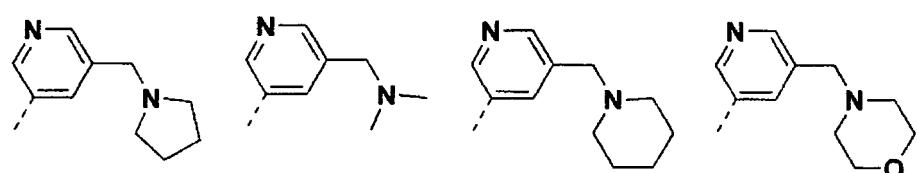
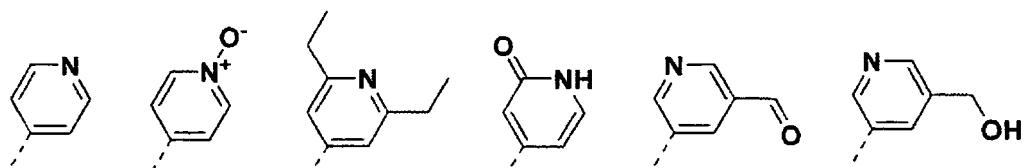
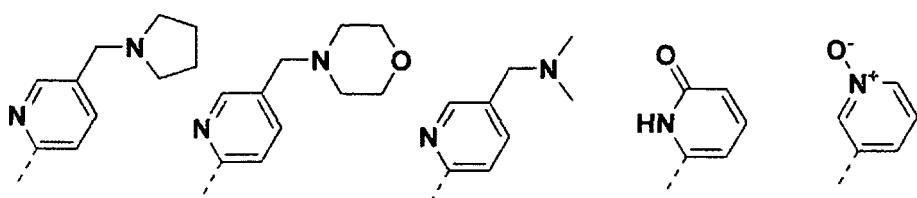
El Compuesto 357 puede prepararse de la misma manera que el Ejemplo 349 usando 2-cloro-4-(2-(trimetilsilil)etoxipirimidina en lugar de 2-cloropirimidina.

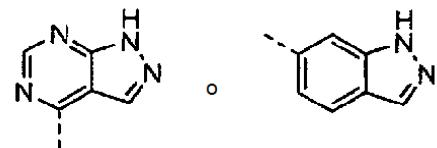
Ejemplos Predictivos adicionales

- 10 Los siguientes ejemplos predictivos pueden sintetizarse usando técnicas análogas.

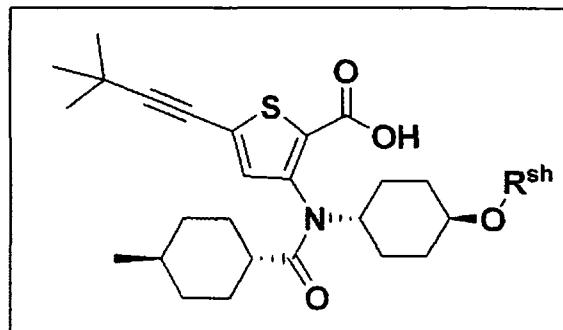
Variantes de heterociclo aromático

en la que R^{ah} es

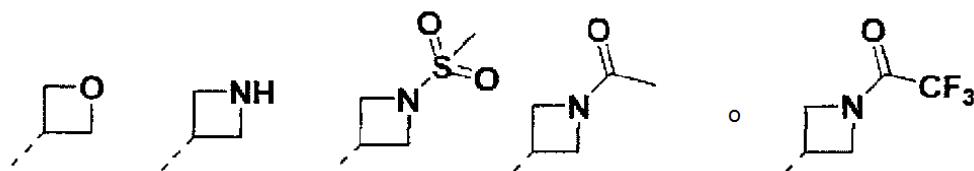
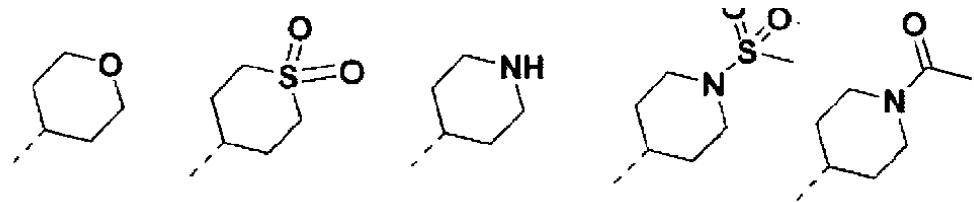




Variantes de heterociclo saturado

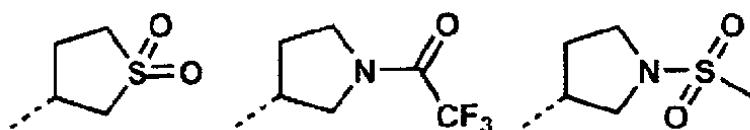


en la que R^{sh} es

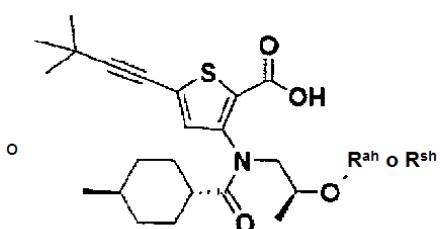
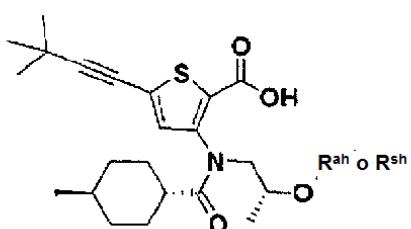
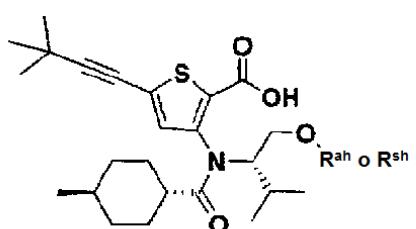
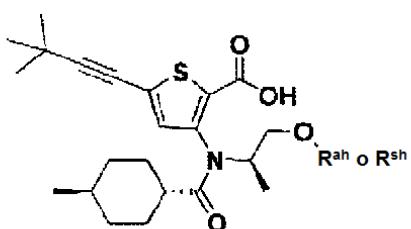
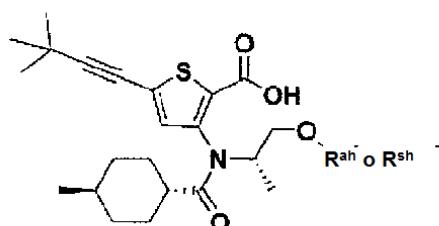
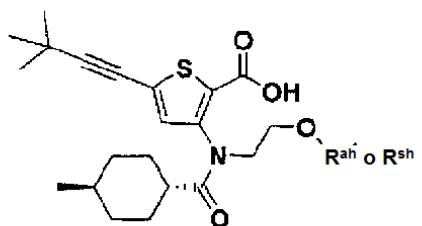
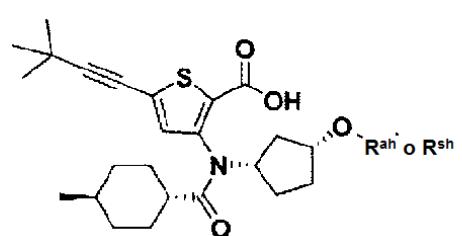
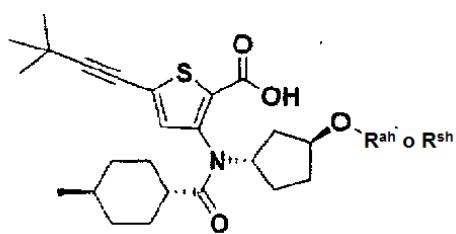
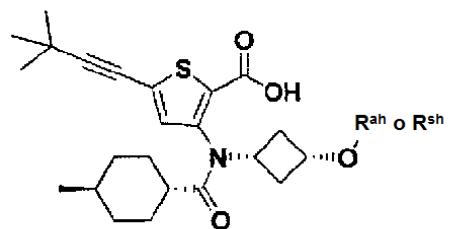
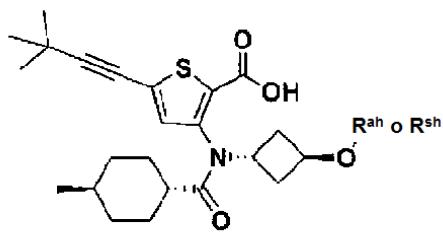


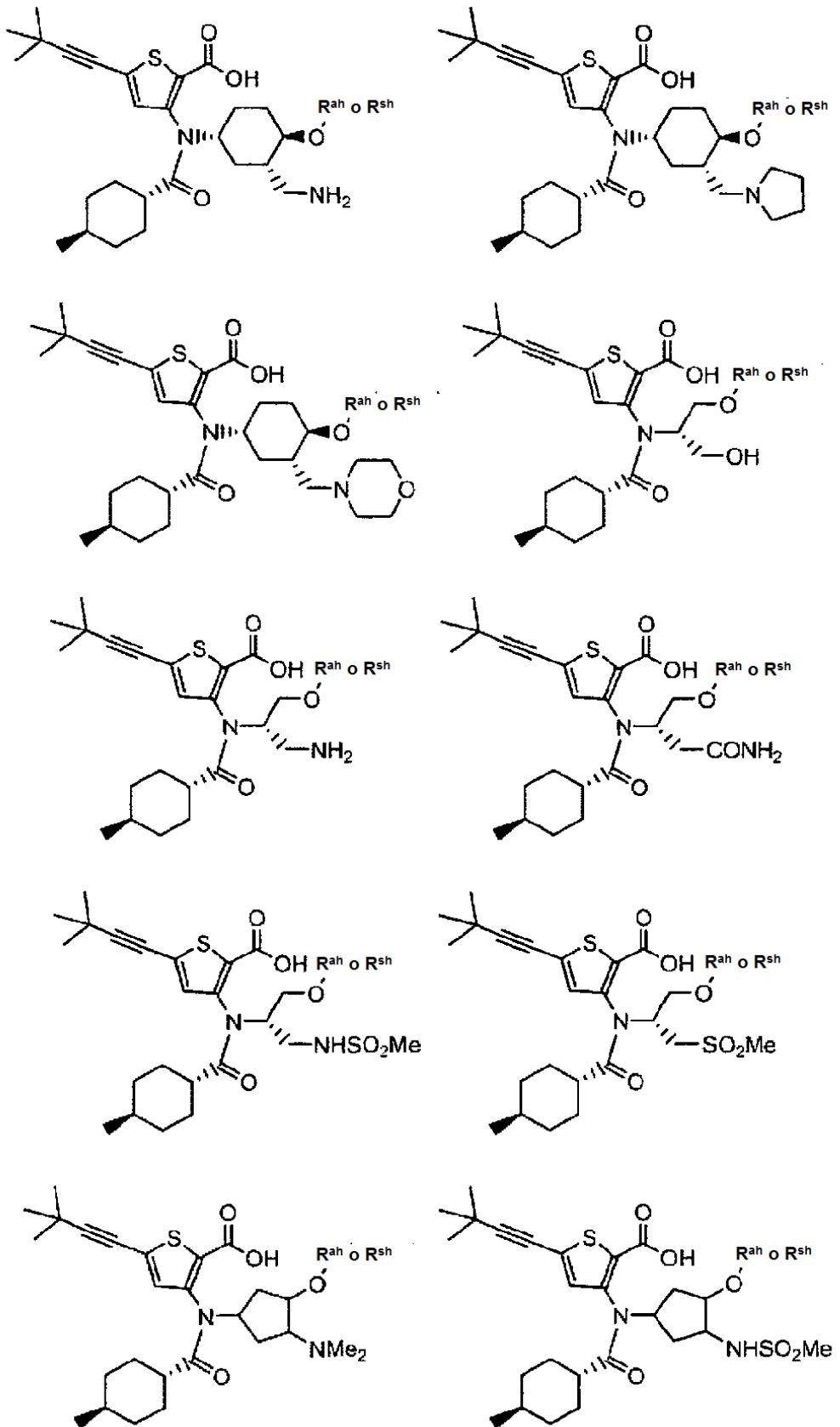
5

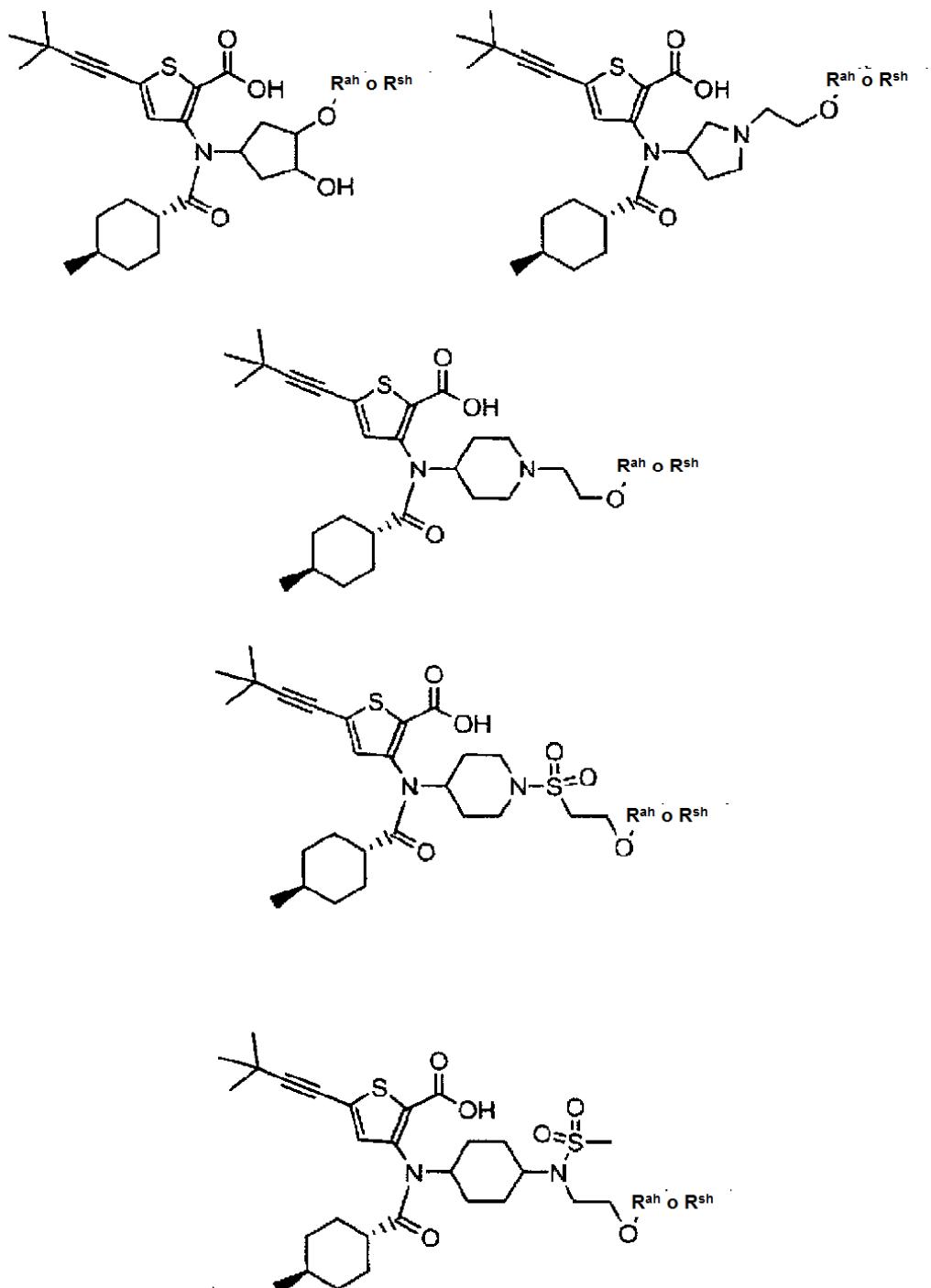
o



10

Variantes de R₃ cíclicas y acíclicas

R^3 sustituido y otra variante de R^3 



Ejemplos biológicos

5 Actividad antiviral

Otro aspecto de la invención se relaciona con los métodos para inhibir las infecciones virales, que comprende la etapa de tratar una muestra o al sujeto al que se supone que necesita dicha inhibición con una composición de la invención.

Dentro del contexto de la invención, las muestras sospechadas de contener un virus incluyen materiales naturales o artificiales, como organismos vivos; cultivos de tejidos o de células; muestras biológicas, como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido y grupos similares); muestras de laboratorio; muestras de alimento, agua o aire; muestras de bioproductos, como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glucoproteína deseada; y grupos similares.

Normalmente, se sospechará que la muestra contiene un organismo que induce una infección viral, frecuentemente un organismo patogénico, como un virus tumoral. Las muestras pueden contenerse en cualquier medio, incluidos el agua y las mezclas de solvente orgánico/agua. Las muestras incluyen organismos vivos, como seres humanos, y materiales artificiales, como cultivos de células.

- 5 Si se desea, se puede observar la actividad antiviral de un compuesto de la invención después de la aplicación de la composición a través de cualquier método, incluidos los métodos directos e indirectos de detección de dicha actividad. Se contemplan todos los métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos de determinación de dicha actividad. Normalmente, se aplica uno de los métodos de evaluación descritos anteriormente; sin embargo, también es aplicable cualquier otro método, como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.
- 10 La actividad antiviral de un compuesto de la invención se puede medir utilizando protocolos de evaluación estándares que sean conocidos. Por ejemplo, la actividad antiviral de un compuesto se puede medir utilizando los siguientes protocolos generales.

Ensayo de inmunodetección del flavivirus basado en células

- 15 Las células BHK21 o A549 son tripsinizadas, contadas y diluidas a 2×10^5 células/ml en medios Ham F-12 (células A549) o en medios RPMI-1640 (células BHK21) complementados con suero fetal bovino (FBS, por sus siglas en inglés) al 2 % y penicilina/estreptomicina al 1 %. Las células 2×10^4 son preparadas en placas transparentes de 96 pocillos para el cultivo de tejidos por pocillo y colocadas a 37 °C y CO₂ al 5 % durante la noche. Al día siguiente, se infecta a las células con virus a una multiplicidad de infección (MOI, por sus siglas en inglés) de 0.3 en presencia de diversas concentraciones de compuestos de prueba durante 1 hora a 37 °C y CO₂ al 5 % durante otras 48 horas. Se lavan las células una vez con solución salina tamponada con fosfato (phosphate-buffered saline, PBS) y se fijan con metanol frío durante 10 min. Después de lavarlas con PBS dos veces, las células fijadas son bloqueadas con PBS con FBS al 1 % y Tween-20 al 0.05 % durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego, se agrega la solución de anticuerpos primarios (4G2) a una concentración de 1:20 a 1:100, en PBS con FBS al 1 % y Tween-20 al 0.05 % durante 3 horas. Luego, las células se lavan tres veces con PBS seguido de una incubación de una hora con inmunoglobulinas antirratón conjugadas con peroxidasa de rábano (HRP) (Sigma, dilución 1:2000). Después de lavarlas tres veces con PBS, se agregan 50 microlitros de solución de sustrato 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) (Sigma) a cada pocillo, durante dos minutos. Se detiene la reacción mediante el agregado de 0.5 M de ácido sulfúrico. Se leen las placas a una absorción de 450 nm para determinar la cuantificación de la carga viral. Después de la medición, se lavan las células tres veces con PBS seguido de una incubación con yoduro de propidio durante 5 min. La placa se lee en un lector Tecan Safire™ (excitación de 537 nm, emisión de 617 nm) para determinar la cuantificación de la cantidad de células. Las curvas de las respuestas a la dosis se trazan a partir de la media de absorbancia en comparación con el registro de la concentración de los compuestos de prueba. La concentración efectiva media (CE₅₀) se calcula mediante un análisis de regresión no lineal. Se puede usar una referencia positiva, como la N-nonil-deoxinojirimicina.
- 20
- 25
- 30
- 35

Ensayo del efecto citopático del flavivirus basado en células

- 40 Para realizar pruebas contra el virus del Nilo Occidental o el virus de la encefalitis japonesa, se tripsinizan y se diluyen las células BHK21 a una concentración de 4×10^5 células/ml en medios RPMI-1640 complementados con FBS al 2 % y penicilina/estreptomicina al 1 %. Para realizar pruebas contra el virus del dengue, se tripsinizan y se diluyen las células Huh7 a una concentración de 4×10^5 células/ml en medios DMEM complementados con FBS al 5 % y penicilina/estreptomicina al 1 %. Se preparan 50 microlitros de suspensión de células (2×10^4 células) por pocillo en placas de polímero de 96 pocillos con base óptica PIT (Nunc). Las células se cultivan durante la noche en medios de cultivo a 37 °C y CO₂ al 5 %, y luego se infectan con el virus del Nilo Occidental (por ejemplo, cepa B956) o con el virus de la encefalitis japonesa (por ejemplo, cepa Nakayama) a una MOI = 0.3, o con el virus del dengue (por ejemplo, cepa DEN-2 NGC) a una MOI = 1, en presencia de diferentes concentraciones de los compuestos de prueba. Las placas que contienen los virus y los compuestos se siguen incubando a 37 °C y CO₂ al 5 % durante 72 horas. Al final de la incubación, se agregan 100 microlitros del reactivo CellTiter-Glo™ en cada pocillo. Los contenidos se mezclan durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos, a fin de estabilizar la señal de luminiscencia. La lectura de la luminiscencia se registra utilizando un lector de placas. Se puede usar una referencia positiva, como la N-nonil-deoxinojirimicina.
- 45
- 50

Actividad antiviral en un modelo de ratón de infección por dengue.

- 55 Los compuestos se prueban *in vivo* en un modelo de ratón de la infección por el virus del dengue (Schul y otros, J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74). Se alojan ratones AG129 de seis a diez semanas de vida (B&K Universal Ltd, Hill, Reino Unido) en jaulas ventiladas individuales. Los ratones reciben inyecciones intraperitoneales de 0,4 ml de suspensión del virus del dengue 2 TSV01. Se toman muestras de sangre mediante una punción retroorbital bajo anestesia con isoflurano. Se recolectan las muestras de sangre en tubos con citrato de sodio a una concentración final del 0,4 %, y se centrifugan inmediatamente durante 3 minutos a 6000 g, a fin de obtener plasma. El plasma (20 microlitros) se diluye en 780 microlitros del medio RPMI-1640 y se congela rápidamente en nitrógeno líquido para llevar a cabo un análisis del ensayo de plagas. El plasma restante se reserva para la determinación del nivel de

citocina y de proteína NS1. Los ratones desarrollan una viremia del dengue que aumenta durante varios días y alcanza su pico máximo el Día 3 después de la infección.

- Para evaluar la actividad antiviral, se disuelve un compuesto de la invención en líquido de vehículo, por ejemplo, etanol al 10 %, PEG 300 al 30 % y D5W al 60 % (dextrosa al 5 % en agua; o HCl 6 N (1,5 equiv.):NaOH 1 N (pH ajustado a 3.5): 100 mM amortiguador de citrato de pH 3.5 (0.9 % v/v: 2.5 % v/v: 96.6 % v/v). Se dividen treinta y seis ratones AG129 de 6 a 10 semanas de vida en seis grupos de seis ratones cada uno. Se infecta a todos los ratones con el virus del dengue, como se describió anteriormente (Día 0). El Grupo 1 recibe dosis mediante administración oral por sonda nasogástrica de 200 ml/ratón con 0.2 mg/kg de un compuesto de la invención dos veces al día (una vez temprano en la mañana y una vez al final de la tarde) durante tres días consecutivos, a partir del Día 0 (la primera dosis justo antes de la infección por dengue). Los Grupos 2, 3 y 4 reciben las mismas dosis con 1 mg/kg, 5 mg/kg y 25 mg/kg del compuesto, respectivamente. Puede usarse una referencia positiva, como (2R, 3R, 4R, -5R)-2-(2-amino-6-hidroxi-purin-9-il)-5-hidroximetil-3-metil-tetrahidro-furan-3,4-diol, con dosis mediante administración oral por sonda nasogástrica de 200 microlitros/ratón de la misma manera que los grupos anteriores. Un grupo adicional es tratado solo con líquido de vehículo.
- El Día 3 después de la infección, se toman muestras de sangre de aproximadamente 100 microlitros (anticoaguladas con citrato de sodio) de los ratones, mediante punción retroorbital bajo anestesia con isoflurano. Se obtiene el plasma de cada muestra de sangre mediante centrifugación y congelamiento rápido en nitrógeno líquido para llevar a cabo un análisis del ensayo de plagas. Las muestras de plasma recolectadas se analizan mediante el ensayo de plagas, como se describe en Schul y otros. También se analizan las citocinas como se describe en Schul. Se analizan los niveles de proteína NS1 utilizando un kit PlateliaTM (BioRad Laboratories). Una reducción en los niveles de citocina y/o de proteína NS1 indica un efecto antiviral.

Normalmente, las reducciones en la viremia de alrededor de 5-100 veces, más normalmente de 10-60 veces, más normalmente de 20-30 veces, se obtienen con dosis de 5-50 mg/kg b.i.d. de los compuestos de la invención.

Protocolo del ensayo del VHC

- La actividad contra el VHC de los compuestos de la presente invención se probó en una estirpe celular Huh-7 de hepatoma humano que alberga una replicación del VHC. El ensayo comprendió las siguientes etapas:

Etapa 1: preparación del compuesto y diluciones sucesivas.

Se realizaron las diluciones sucesivas en DMSO al 100 % en una placa de 384 pocillos. Se preparó una solución con un compuesto a una concentración 225 veces mayor que las diluciones sucesivas finales del comienzo en DMSO al 100 % y se agregaron 15 µl a los pocillos especificados previamente en la columna 3 o 13 de una placa de polipropileno de 384 pocillos. El resto de la placa de 384 pocillos se llenó con 10 µl de DMSO al 100 %, excepto por las columnas 23 y 24, donde se agregaron 10 µl de 500 µM de un inhibidor de la proteasa del VHC (TMN-191) en DMSO al 100 %. El inhibidor de la proteasa del VHC se utilizó como referencia de la inhibición del 100 % de la replicación del VHC. Luego, se colocó la placa en una terminal de trabajo Biomek FX para comenzar las diluciones sucesivas. Las diluciones sucesivas se realizaron durante diez ciclos de dilución de 3 veces, de la columna 3 a 12 o de la columna 13 a 22.

Etapa 2: preparación de la placa para el cultivo de células y agregado del compuesto

En cada pocillo de una placa de polipropileno negro de 384 pocillos, se agregaron 90 µl de medios celulares con 1600 células Huh-7 suspendidas de la replicación del VHC, con una terminal de trabajo Biotek uFlow. Se transfirió un volumen de 0,4 µl de la solución del compuesto desde la placa de dilución sucesiva hasta la placa de cultivo de células, en una terminal de trabajo Biomek FX. La concentración de DMSO en la condición del ensayo final fue del 0,44 %. Las placas se incubaron durante 3 días a 37 °C con CO2 al 5 % y una humedad del 85 %.

Etapa 3: detección de citotoxicidad e inhibición de la replicación viral

- a) Evaluación de la citotoxicidad: Se aspiraron los medios de la placa de cultivo de células de 384 pocillos con una lavadora de placas Biotek EL405. Se agregó un volumen de 50 µl de una solución con 400 nM de calceína AM en PBS al 100 % a cada pocillo de la placa, con una terminal de trabajo Biotek uFlow. Se incubó la placa durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de medir la señal de fluorescencia (emisión de 490 nm, excitación de 520 nm) con un lector de placas Perkin Elmer Envision.
- b) Evaluación de la inhibición de la replicación viral: Se aspiró la solución de calceína y PBS de la placa de cultivo de células de 384 pocillos con una lavadora de placas Biotek EL405. Se agregó un volumen de 20 µl de un amortiguador de luciferasa Dual-Glo (Promega, Dual-Glo Luciferase Assay Reagent, cat. N° E298B) a cada pocillo de la placa, con una terminal de trabajo Biotek uFlow. Se incubó la placa durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó un volumen de 20 µl de una solución con una mezcla 1:100 de sustrato de Dual-Glo Stop & Glo (Promega, Dual-Glo Luciferase Assay Reagent, cat. N° E313B) y luego se agregó un amortiguador de Dual-Glo Stop & Glo (Promega, Dual-Glo Luciferase Assay Reagent, cat. N° E314B) a cada pocillo de la placa, con una terminal de trabajo Biotek uFlow. Se incubó la placa a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de medir la señal de luminiscencia con un lector de placas Perkin Elmer Envision.

Etapa 4: cálculo

Se determinó el porcentaje de citotoxicidad mediante la conversión de la calceína acetoximetil éster en producto fluorescente. La señal de fluorescencia promedio de los pocillos de referencia de DMSO se definió como 100 % no tóxica. La señal de fluorescencia individual del pocillo tratado con el compuesto de prueba se dividió por la señal promedio de los pocillos de referencia de DMSO y, luego, se multiplicó por el 100 % para obtener el porcentaje de la viabilidad. Se determinó el porcentaje de la actividad contra la replicación del VHC mediante la señal de luminiscencia del pocillo de prueba en comparación con los pocillos de referencia de DMSO. Se determinó la señal de fondo mediante la señal de luminiscencia promedio de los pocillos tratados con el inhibidor de la proteasa del VHC, y se restó de la señal de los pocillos de prueba y de los pocillos de referencia de DMSO. Después de diluciones sucesivas de 3 veces, los valores de la CE₅₀ y de la concentración de la citotoxicidad media (CC₅₀) se calcularon adaptando el porcentaje de inhibición a cada concentración en la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 \% / [(\text{CE}_{50}/[\text{I}])^b + 1]$$

En la que b es el coeficiente de Hill. Como referencia, consulte Hill, A. V., *The Possible Effects of the Aggregation of the Molecules of Hæmoglobin on its Dissociation Curves*, J. Physiol. **40**: iv-vii. (1910).

Con la fórmula mencionada anteriormente, también pueden calcularse los valores del porcentaje de inhibición a una concentración específica, por ejemplo, 2 μM.

Cuando se ensayaron, se descubrió que determinados compuestos de la presente invención inhibían la replicación viral como e enumera en la Tabla 1:

Tabla 1

Compuesto	% inhibición a 2 μM
1	99,8
2	99,6
3	100
4	99,9
5	99,8
6	99,9
7	99,8
8	96,7
9	99,3
10	56,2
11	99,9
12	99,7
13	99,3
14	100,0
15	99,6
16	75,1
17	67,6
20	99,8
21	98,8
22	96,2
23	99,5

ES 2 427 342 T3

24	99,9
25	99,3
26	99,8
27	100
28	99,7
29	100
30	70,7
58	99,9
59	99,9
60	97,5
61	99,9
62	100
63	100
84	99,9
85	99,6
86	100
87	99,5
88	98,5
89	99,4
90	100
91	99,8
92	100
93	98,1
94	99,9
95	99,9
96	99,9
97	99,9
98	100
99	97,7
100	99,9
101	100
102	99,9
103	98,3
104	98,7
105	99,9

ES 2 427 342 T3

106	99,9
107	98,9
108	99,3
109	99,9
110	100
111	99,8
138	99,7
139	96,4
143	100
144	95,4
145	99,5
146	99,2
147	99,9
148	96,6
149	99,0
150	99,6
151	99,4
152	73,7
153	100
154	99,7
155	100
156	100
157	99,9
158	99,9
159	99,8
160	99,9
161	99,9
162	99,9
163	100
166	99,9
167	99,9
168	99,9
169	100
170	99,9
171	99,7

ES 2 427 342 T3

173	100
174	100
175	100
176	99,8
177	99,6
178	100
179	99,5
180	99,6
181	98,3
182	99,0
183	100
184	97,8
185	84,7
187	100
188	100
189	99,9
190	100
191	100
192	100
193	100
194	99,9
195	99,7
196	100
197	99,9
198	99,9
199	99,9
200	100
201	100
202	96,4
203	99,8
204	99,1
205	99,9
206	100
207	99,8
208	63,8

ES 2 427 342 T3

209	100
210	100
211	99,7
212	99,3
213	99,9
214	69,9
215	100
216	100
219	100
220	100
221	100
222	97,7
223	100
224	99,9
225	98,4
226	99,9
227	100
228	99,9
229	82,6
230	98,4
231	99,9
301	99,82
302	99,99
303	99,87
304	99,99
305	99,99
306	99,99
307	99,99
308	99,99
309	99,99
310	99,99
311	95,25
314	99,89
317	99,98
318	99,66

321	99,91
322	99,96
325	99,99
326	99,93
331	99,95
332	99,92
333	99,97
334	99,87
335	99,93
336	100,0
337	99,99
338	99,94
339	99,93
340	99,97
341	99,97
342	99,96
343	99,96
344	99,85
345	99,95
346	99,54
347	99,97

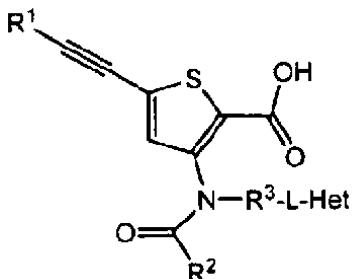
Los compuestos preferidos no limitantes de la Tabla 1 incluyen los Compuestos 3, 14, 24, 27, 29, 85, 96, 101, 104, 110, 143, 147, 155, 156, 158, 162, 169, 178, 179, 180, 183, 185, 187, 190, 191, 192, 193, 196, 197, 198, 199, 200, 209, 210, 220, 221 y 224.

5 Es posible que las respuestas farmacológicas y bioquímicas específicas observadas varíen de acuerdo con el compuesto activo particular seleccionado, y según este, o si existen portadores farmacéuticos presentes, así como también según el tipo de formulación y modo de administración empleados, y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente invención.

10 A pesar de que en el presente documento se ilustran y se describen en detalle aplicaciones específicas de la presente invención, la invención no está limitada a esta solicitud. Las descripciones detalladas mencionadas anteriormente se proporcionan a modo de ejemplo de la presente invención y no deben interpretarse como constituyentes de ninguna limitación de la invención. Las modificaciones serán obvias para los expertos en la materia, y se pretende que todas las modificaciones que no se aparten del espíritu de la invención sean incluidas en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula (I),

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

- 5 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, heterociclicalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, en el que cada R¹ sustituido está sustituido con uno o más Q¹;
- 10 cada Q¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR¹⁰, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰C(O)R¹¹, -NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹², -NR¹⁰S(O)R¹¹, -NP(O)R¹¹R¹², -P(Q)R¹¹R¹², -P(O)OR¹¹R¹², -P(O)(OR¹¹)OR¹², -C(O)NR¹¹R¹², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alkeniloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquiniloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)cycloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR¹¹R¹², -C(O)OR¹⁰, -CN, -N₃, -C(=NR¹³)NR¹¹R¹², -C(=NR¹³)OR¹⁰, -NR¹⁰C(=NR¹³)NR¹¹R¹², -NR¹¹C(O)OR¹⁰ y -OC(O)NR¹¹R¹²,
- 25 cada R¹⁰, R¹¹ y R¹², se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; o R¹¹ y R¹² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3 a 10 miembros;
- 30 cada R¹³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R¹⁴, -CHO y -S(O)₂R¹⁴;
- 35 cada R¹⁴, independientemente, es alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido; en el que, cada Q¹ sustituido, R¹⁰ sustituido, R¹¹ sustituido, R¹² sustituido, R¹³ sustituido o R¹⁴ sustituido está independientemente sustituido con uno o más Q⁶;
- 40 R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; en el que, cada R² sustituido está sustituido con uno o más Q²;
- 45 cada Q², se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR²⁰, -S(O)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -S(O)₂NR²⁰R²¹, -NR²⁰C(O)R²¹, -NR²⁰C(O)NR²¹R²², -NR²⁰S(O)R²¹, -NP(O)R²¹R²², -P(O)R²¹R²², -P(O)OR²¹R²², -P(O)(OR²¹)OR²², -C(O)NR²¹R²², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alkeniloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquiniloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido,

5 ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR²¹R²², -C(O)OR²⁰, -CN, -N₃, -C(=NR²³)NR²¹R²², -C(=NR²³)OR²⁰, -NR²⁰C(=NR²³)N R²¹R²², -NR²¹C(O)OR²⁰ y -OC(O)NR²¹R²², cada R²⁰, R²¹ y R²², se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; o R²¹ y R²² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; cada R²³, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R²⁴, -CHO y -S(O)₂R²⁴, cada R²⁴ individualmente es alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido;

10 en el que, cada Q² sustituido, R²⁰ sustituido, R²¹ sustituido, R²² sustituido, R²³ sustituido o R²⁴ sustituido está independientemente sustituido con uno o más Q⁶; R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquieno C₁₋₂ opcionalmente sustituido, alquenileno C₂₋₁₂, alquenileno C₂₋₁₂ sustituido, alquinileno C₂₋₁₂, alquinileno C₂₋₁₂ sustituido, cicloalquileno C₃₋₁₂, cicloalquileno C₃₋₁₂ sustituido, arileno C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarileno de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclicheno de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquileno de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquileno C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido;

15 en el que cada R³ sustituido está sustituido con uno o más Q³; cada Q³, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR³⁰, -S(O)R³⁰, -S(O)₂R³⁰, -S(O)₂NR³⁰R³¹, -NR³⁰C(O)R³¹, -NR³⁰C(O)NR³¹R³², -NR³⁰S(O)R³¹, -NR³⁰S(O)₂R³¹, -OP(O)R³¹R³², -P(O)R³¹R³², -P(O)OR³¹R³², -P(O)(OR³¹)OR³², -C(O)NR³¹R³², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueniloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquiniloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR³¹R³², -C(O)OR³⁰, -CN, -N₃, -C(=NR³³)NR³¹R³², -C(=NR³³)OR³⁰, -NR³⁰C(=NR³³)N R³¹R³², -NR³¹C(O)OR³⁰ y -OC(O)NR³¹R³², cada R³⁰, R³¹ y R³², se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; o R³¹ y R³² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 3 a 10 miembros; cada R³³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquileno C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)R³⁴, -CHO y -S(O)₂R³⁴, cada R³⁴ individualmente es alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido;

20 en el que, cada Q³ sustituido, R³⁰ sustituido, R³¹ sustituido, R³² sustituido, R³³ sustituido o R³⁴ sustituido está independientemente sustituido con uno o más Q⁶; L se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)- y -S(O)₂;

25 Het es un heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido; en el que, cada Het sustituido está sustituido con uno o más Q⁴; cada Q⁴, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR⁴⁰, -S(O)R⁴⁰, -S(O)₂R⁴⁰, -S(O)₂NR⁴⁰R⁴¹, -NR⁴⁰C(O)R⁴¹, -NR⁴⁰C(O)NR⁴¹R⁴², -NR⁴⁰S(O)R⁴¹, -NR⁴⁰S(O)₂R⁴¹, -OP(O)R⁴¹R⁴², -P(O)R⁴¹R⁴², -P(O)OR⁴¹R⁴², -P(O)(OR⁴¹)OR⁴², -C(O)NR⁴¹R⁴², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueniloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquiniloxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico de 4-12

miembros opcionalmente sustituido, -C(O)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR⁴¹R⁴², -C(O)OR⁴⁰, -CN, -N₃, -C(=NR⁴³)NR⁴¹R⁴², -C(=NR⁴³)OR⁴⁰, -NR⁴⁰C(=NR⁴³)N R⁴¹R⁴², -NR⁴¹C(O)OR⁴⁰ y -OC(O)NR⁴¹R⁴²;

5 cada R⁴⁰, R⁴¹ y R⁴², se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido y arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; o R⁴¹ y R⁴² tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclico de 3 a 10 miembros;

10 cada R⁴³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido; -CN, -C(O)R⁴⁰, -CHO y -S(O)₂R⁴⁴;

15 cada R⁴⁴ individualmente es alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido;

20 en el que, cada Q⁴ sustituido, R⁴⁰ sustituido, R⁴¹ sustituido, R⁴² sustituido o R⁴⁴ sustituido está independientemente sustituido con uno o más Q⁵;

cada Q⁵ se selecciona individualmente entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, óxido, -NO₂, -N(=O), -SR⁵⁰, -S(O)R⁵⁰, -S(O)₂R⁵⁰, -S(O)₂NR⁵⁰R⁵¹, -NR⁵⁰C(O)R⁵¹, -NR⁵⁰C(O)NR⁵¹R⁵², -NR⁵⁰S(O)R⁵¹, -NR⁵⁰S(O)₂R⁵¹, -OP(O)R⁵¹R⁵², -P(O)R⁵¹R⁵², -P(O)OR⁵¹R⁵², -P(O)(OR⁵¹)OR⁵², -C(O)NR⁵¹R⁵², alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquilonoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilonoxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilonoxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilonoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterocyclonoxi de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR⁵¹R⁵², -C(O)OR⁵⁰, -CN, -N₃, -C(=NR⁵³)NR⁵¹R⁵², -C(=NR⁵³)OR⁵⁰, -NR⁵⁰C(=NR⁵³)N R⁵¹R⁵², -NR⁵¹C(O)OR⁵⁰ y -OC(O)NR⁵¹R⁵²;

25 cada R⁵⁰, R⁵¹ y R⁵² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquilonoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilonoxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilonoxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilonoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterocyclonoxi de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR⁵¹R⁵², -C(O)OR⁵⁰, -CN, -N₃, -C(=NR⁵³)NR⁵¹R⁵², -C(=NR⁵³)OR⁵⁰, -NR⁵⁰C(=NR⁵³)N R⁵¹R⁵², -NR⁵¹C(O)OR⁵⁰ y -OC(O)NR⁵¹R⁵²;

30 cada R⁵³, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquilonoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilonoxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilonoxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilonoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterocyclonoxi de 4-12 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, -C(O)arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, -C(O)arilalquilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, -OH, -NR⁵¹R⁵², -C(O)OR⁵⁰, -CN, -N₃, -C(=NR⁵³)NR⁵¹R⁵², -C(=NR⁵³)OR⁵⁰, -NR⁵⁰C(=NR⁵³)N R⁵¹R⁵², -NR⁵¹C(O)OR⁵⁰ y -OC(O)NR⁵¹R⁵²;

35 cada R⁵⁴, independientemente, es alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido;

40 en el que cada Q⁵ sustituido, R⁵⁰ sustituido, R⁵¹ sustituido, R⁵² sustituido, R⁵³ sustituido o R⁵⁴ sustituido está independientemente sustituido con uno o más Q⁶;

cada R⁵⁵, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo de 3-18 miembros opcionalmente sustituido, arilalquilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₈ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, alquilonoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquenilonoxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilonoxi C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilonoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, heteroariloxi de 3-14 miembros, heterocyclonoxi de 4-12 miembros, -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)alquinilo C₂₋₆, -C(O)arilo C₆₋₁₂, -C(O)-heteroarilo de 3-14 miembros, -C(O)arilalquilo C₆₋₁₂, heterociclico de 3-10 miembros, -OH, -NR⁶¹R⁶², -C(O)OR⁶⁰, -CN, -N₃, -C(=NR⁶³)NR⁶¹R⁶², -C(=NR⁶³)OR⁶⁰, -NR⁶⁰C(=NR⁶³)NR⁶¹R⁶², -NR⁶¹C(O)OR⁶⁰ y -OC(O)NR⁶¹R⁶²; cada R⁶⁰, R⁶¹ y R⁶² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo de 3-14 miembros, heterociclico de 3-12 miembros, heteroarilalquilo de 3-18 miembros, arilalquilo C₆₋₁₈, -CN, -C(O)R⁶⁴, -CHO y -S(O)₂R⁶⁴; y

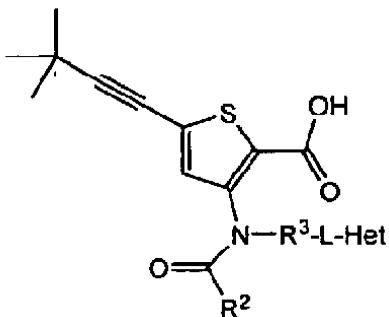
45 cada R⁶⁴ individualmente es alquilo C₁₋₁₂;

50 en los que

55 el término "sustituido" significa que uno o más de los átomos de hidrógeno están independientemente

reemplazados por un sustituyente seleccionado entre -X, -R^b, -O⁻, =O, -OR^b, -SR^b, -S⁻, -NR^b₂, -N+R^b₃, =NR^b, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHC(=O)R^b, -OC(=O)R^b, -NHC(=O)NR^b₂, -S(=O)₂-, -S(=O)₂OH, -S(=O)₂R^b, -OS(=O)₂OR^b, -S(=O)₂NR^b₂, -S(=O)R^b, -OP(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(OR^b)₂, -P(=O)(O⁻)₂-, -P(=O)(OH)₂, -P(O)(OR^b)(O), -C(=O)R^b, -C(=O)X, -C(S)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)O⁻, -C(S)OR^b, -C(O)SR^b, -C(S)SR^b, -C(O)NR^b₂, -C(S)NR^b₂, -C(=NR^b)NR^b, en los que cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R^b es independientemente H, alquilo C₁-C₂₀, arilo C₆-C₂₀, arilalquilo C₆-C₂₀ o un heterociclo que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, S, P u O.

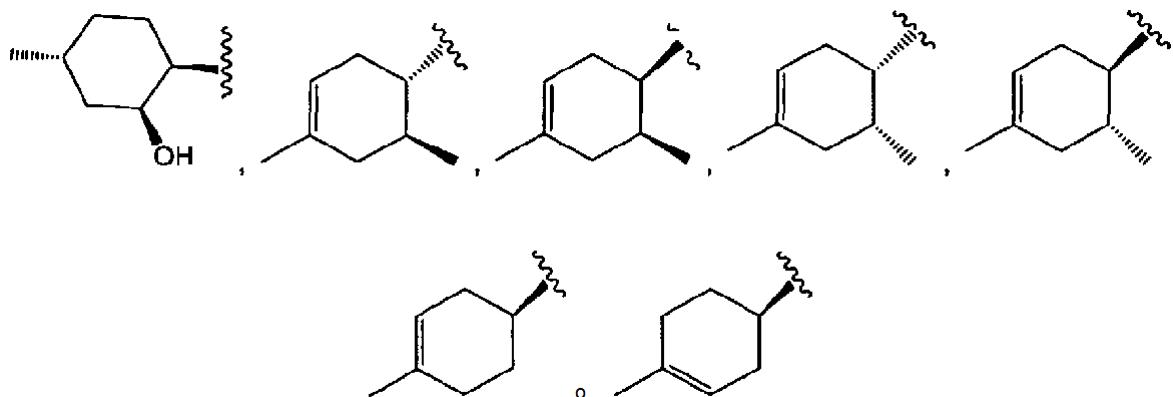
- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido.
- 10 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ es alquilo C₃-C₇ secundario o terciario opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido.
- 15 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R² es metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido.
- 15 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R³ es alqueno C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃₋₁₂, cicloalqueno C₃₋₁₂ sustituido, arileno C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido o heterociclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido.
- 20 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que Het es un heterociclo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicho heterociclo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilo de 3-14 miembros opcionalmente sustituido comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S o N.
- 25 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que Het es piridinilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, tetrahidro-2H-piranilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, tetrahidrotiofenilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, 1H-tetrazolilo opcionalmente sustituido, azetidinilo opcionalmente sustituido, tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido, tetrahidro-2H-furo[2,3-b]furanilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, 1H-imidazolilo opcionalmente sustituido, 4H-1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido, 1H-pirazolilo opcionalmente sustituido, 1,3,4-triazolilo opcionalmente sustituido, quinolinilo opcionalmente sustituido, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo opcionalmente sustituido, tiofenilo opcionalmente sustituido, 1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, 1H-1,2,3-triazolilo opcionalmente sustituido, 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido o imidazo[1,2-b]piridazinilo opcionalmente sustituido.
- 30 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 representado por la Fórmula II:



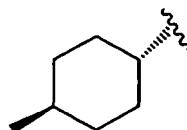
Fórmula II

o sales farmacéuticamente aceptables y ésteres del mismo, en la que:
R² es 4-metilciclohexilo opcionalmente sustituido o metilciclohexenilo opcionalmente sustituido.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R² es

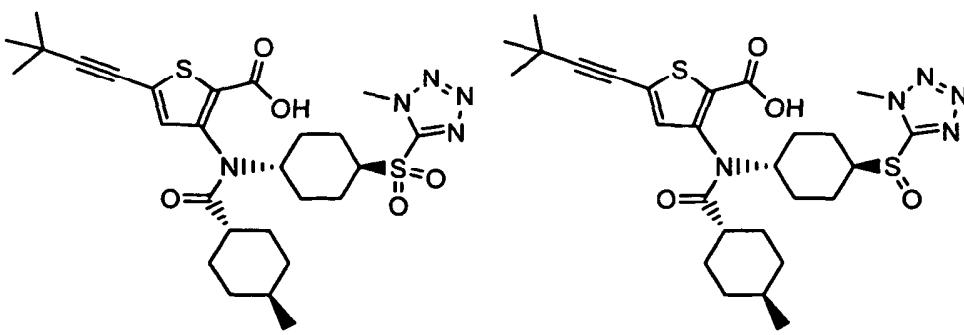
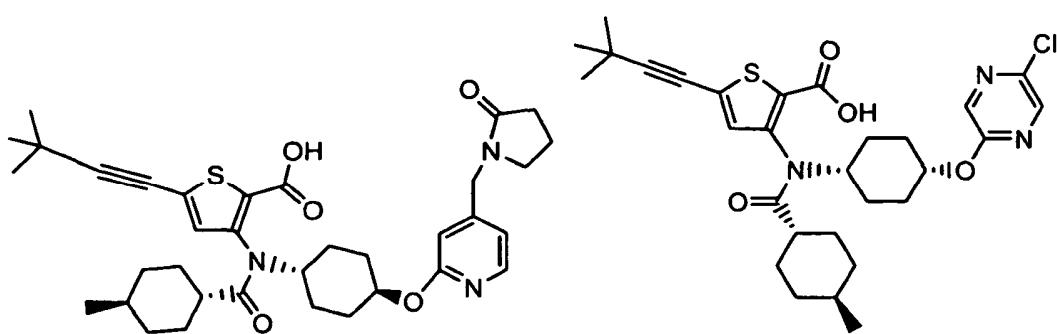
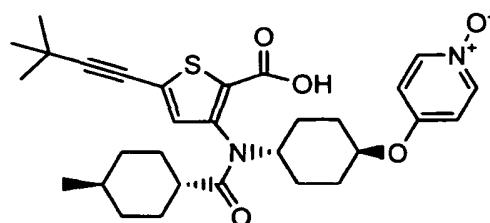
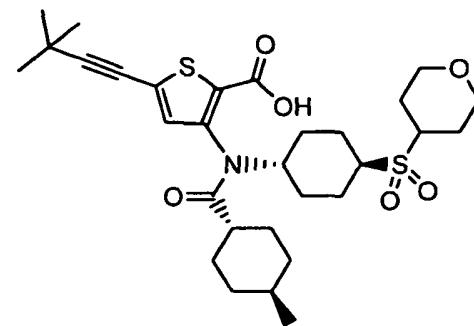
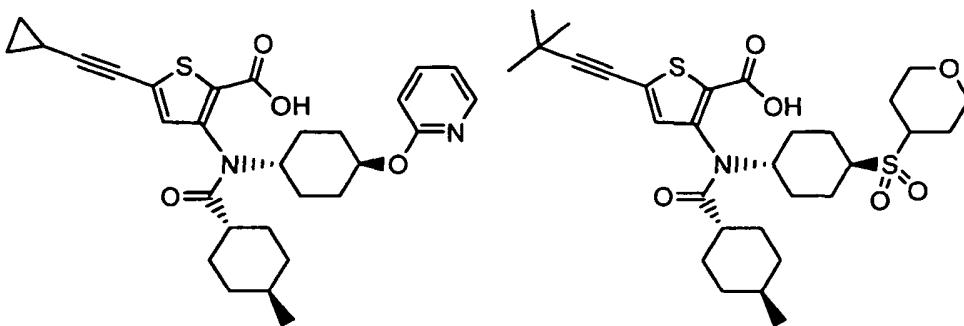
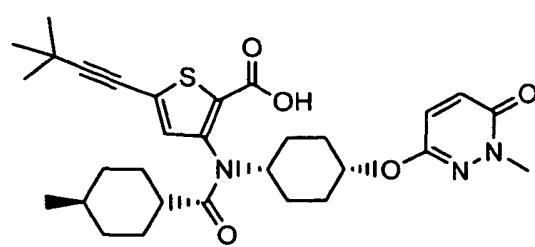
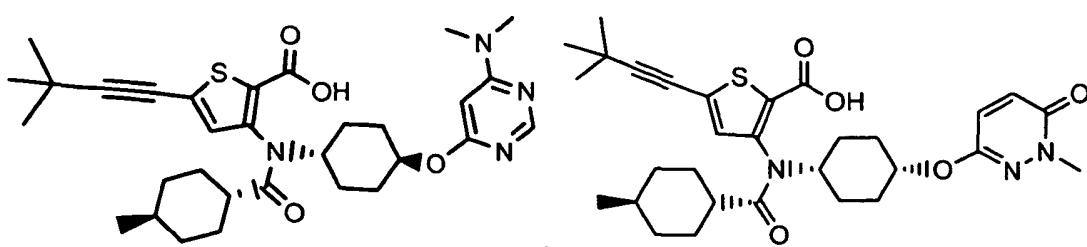


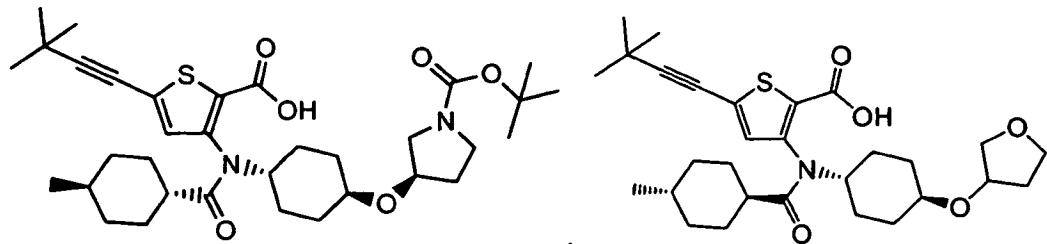
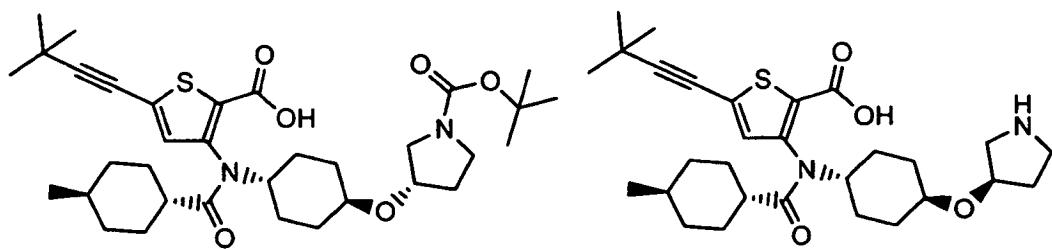
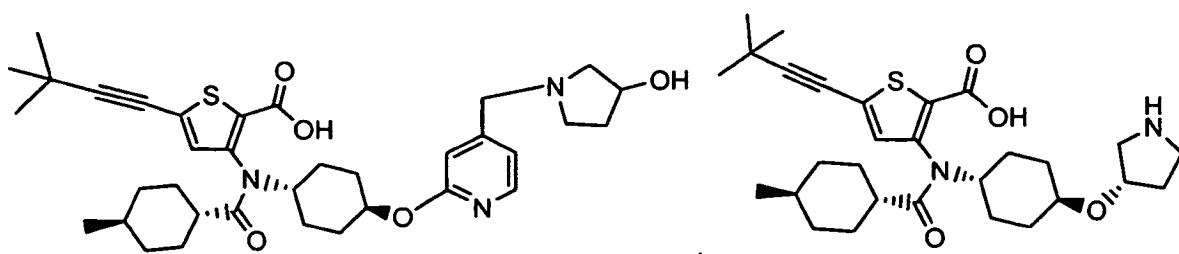
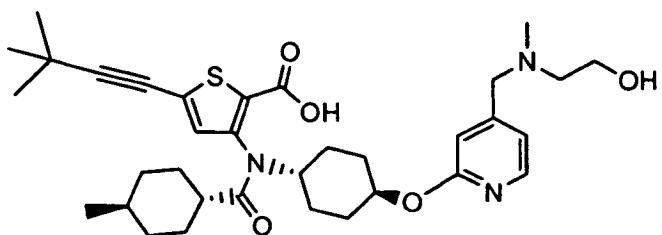
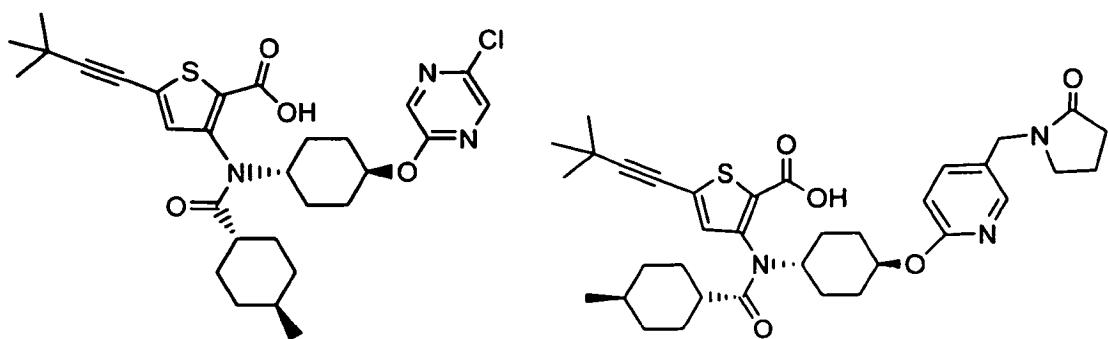
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R² es

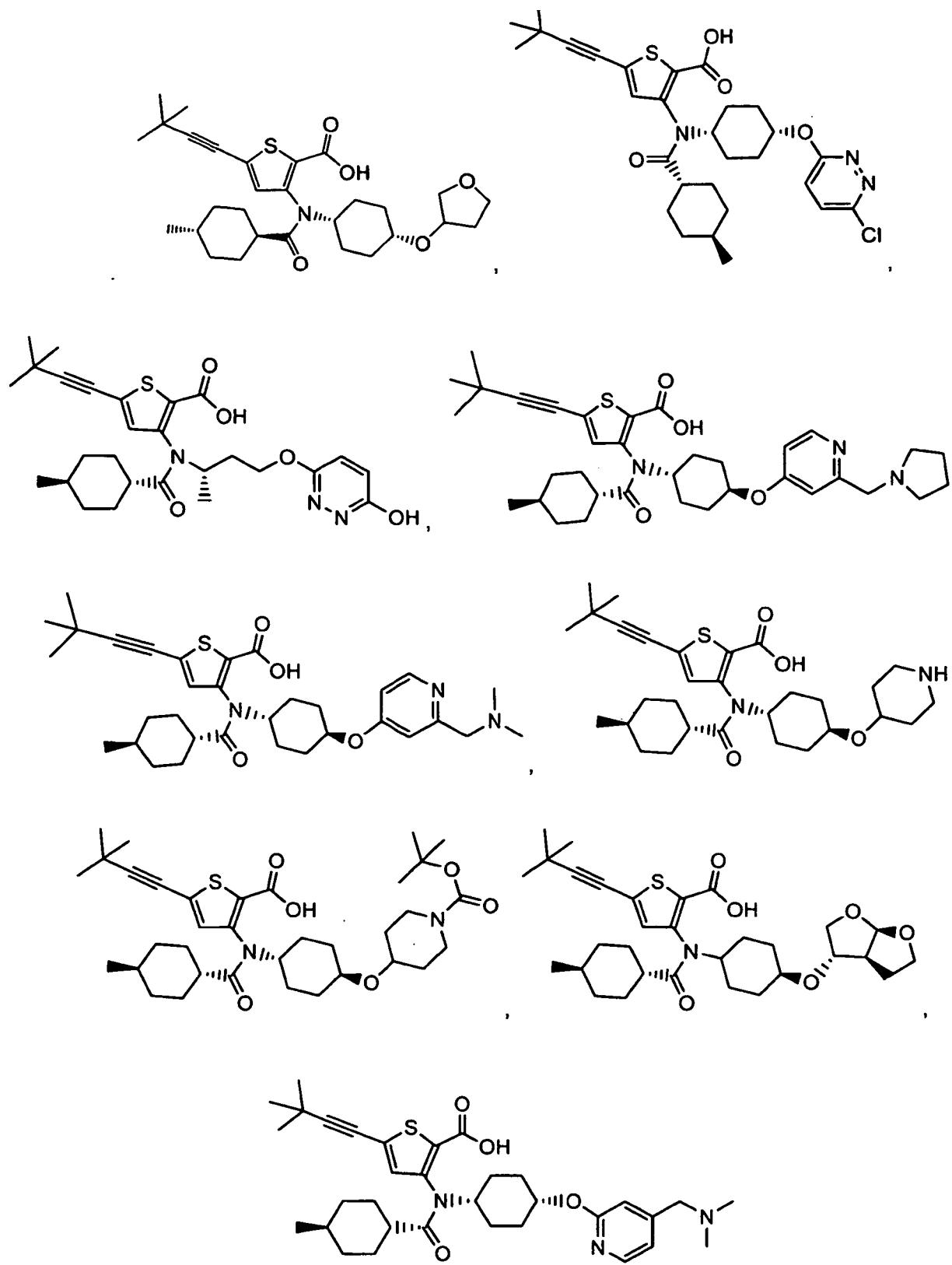


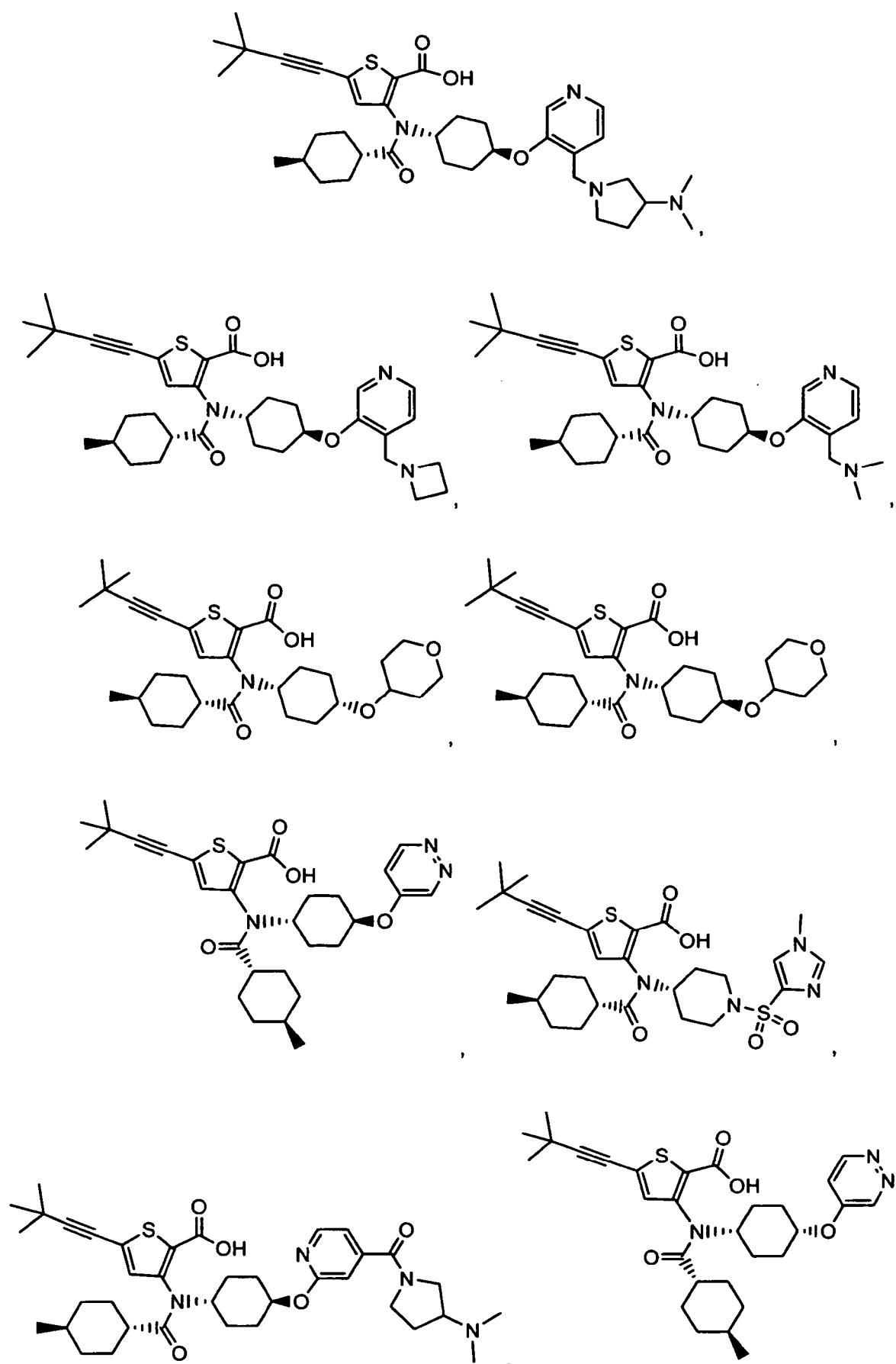
5 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R³ es ciclohexileno opcionalmente sustituido.

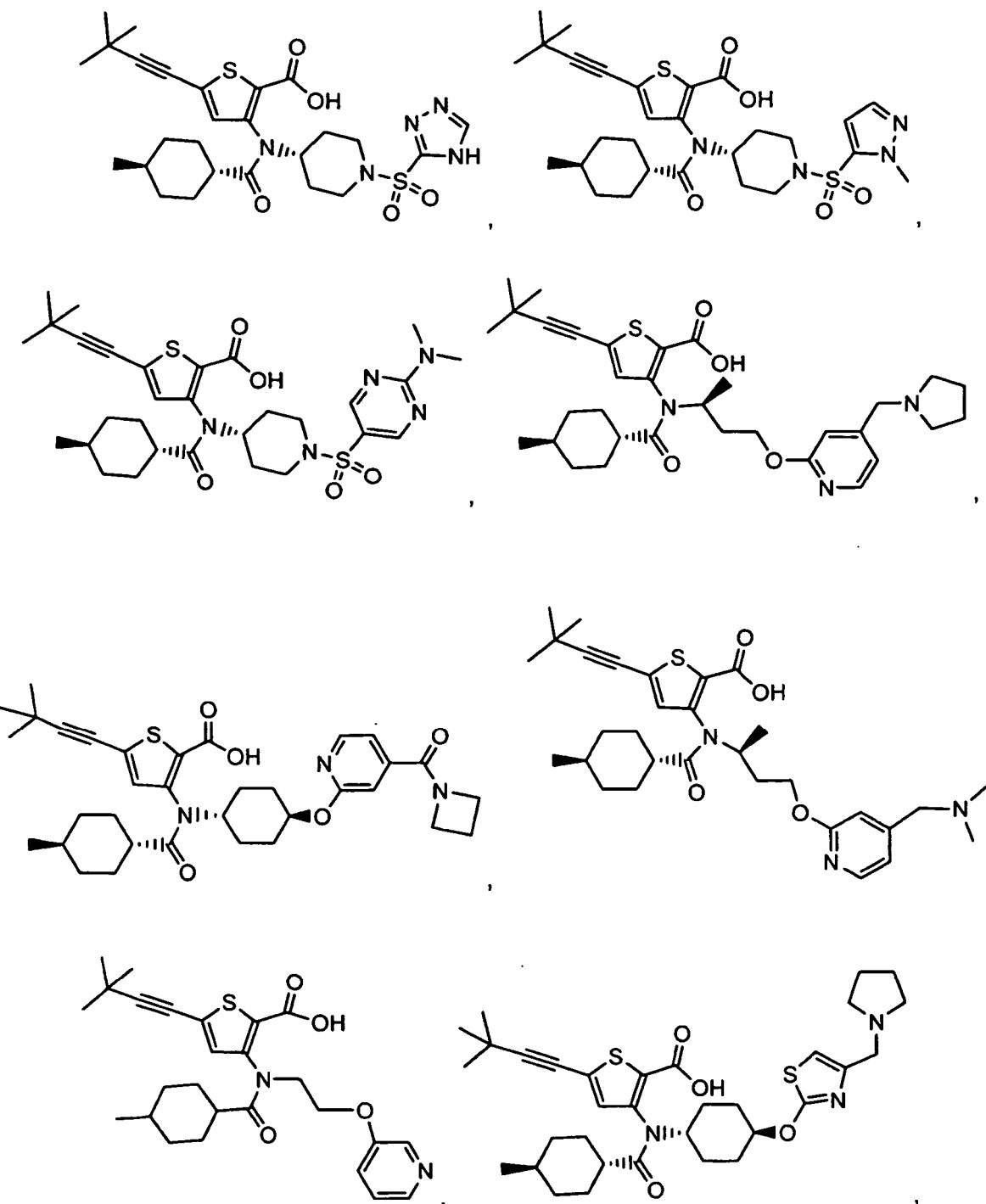
12. El compuesto de la reivindicación 1 que es

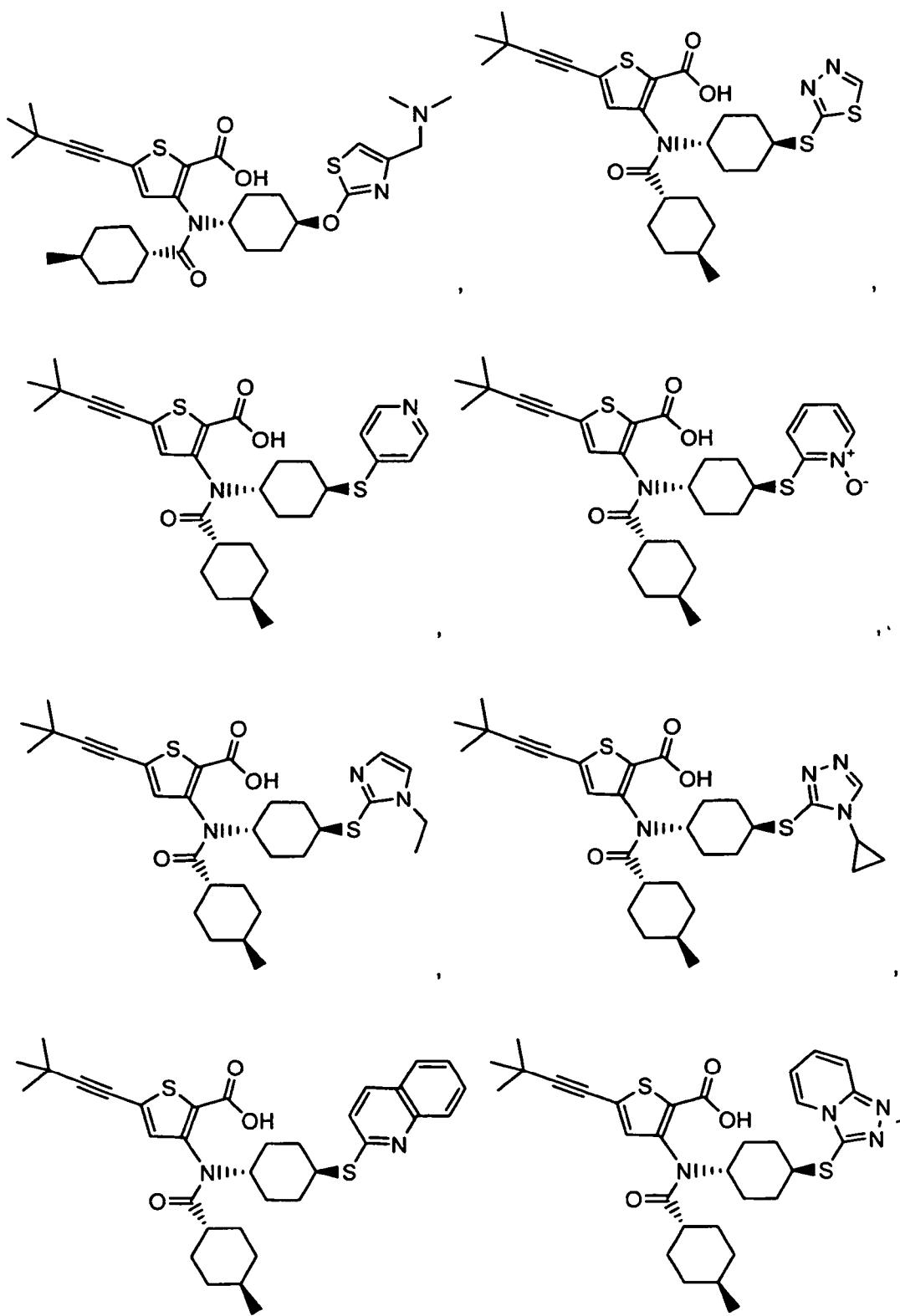


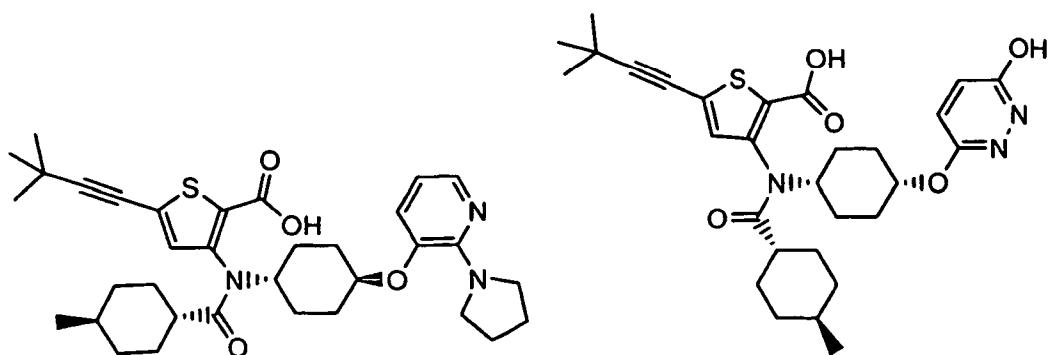
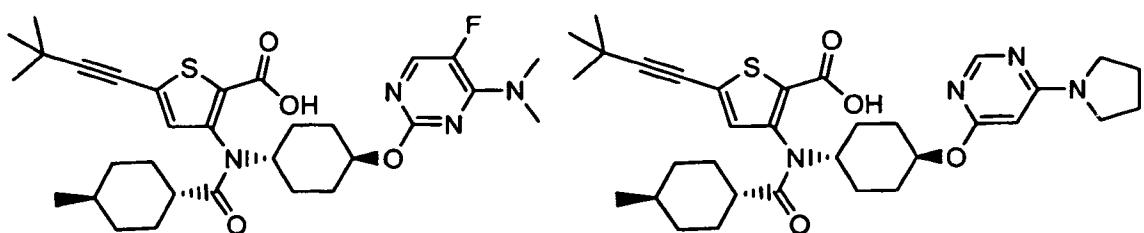
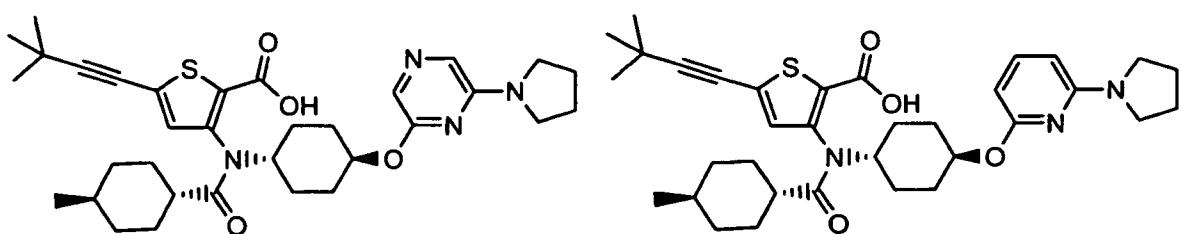
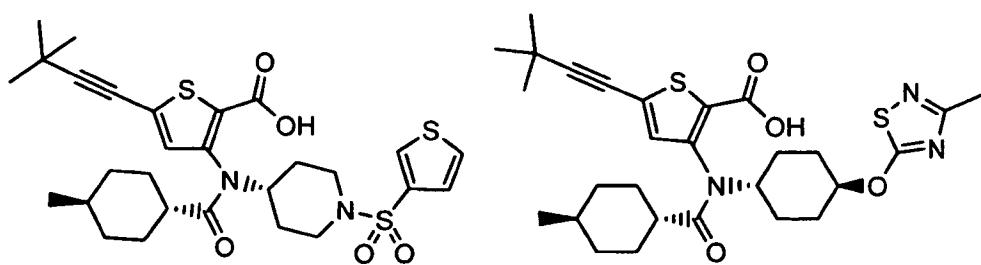
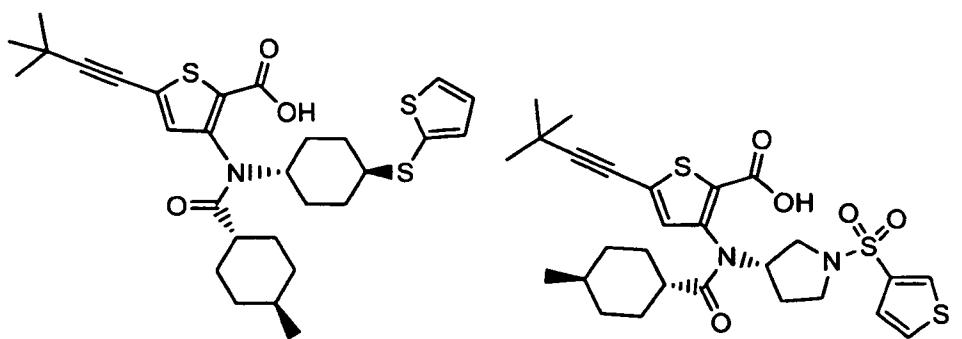


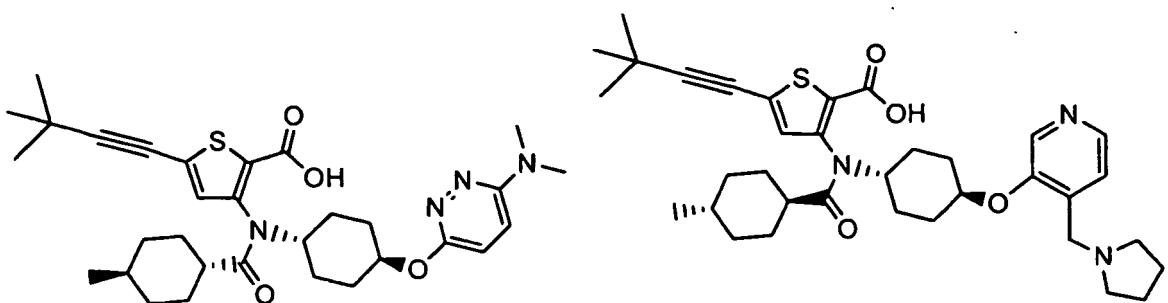
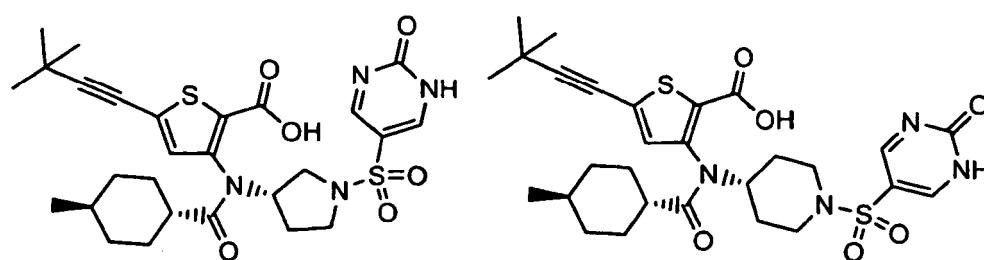
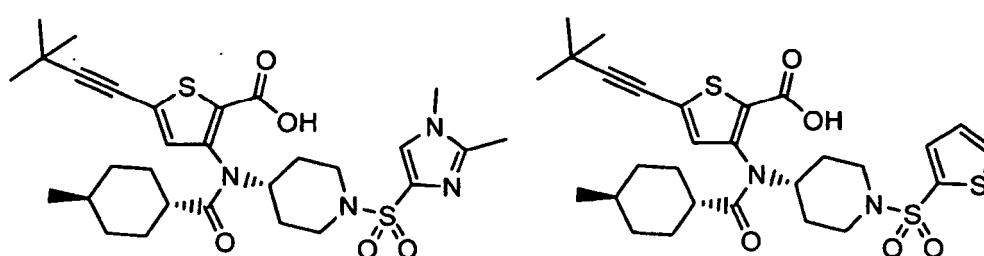
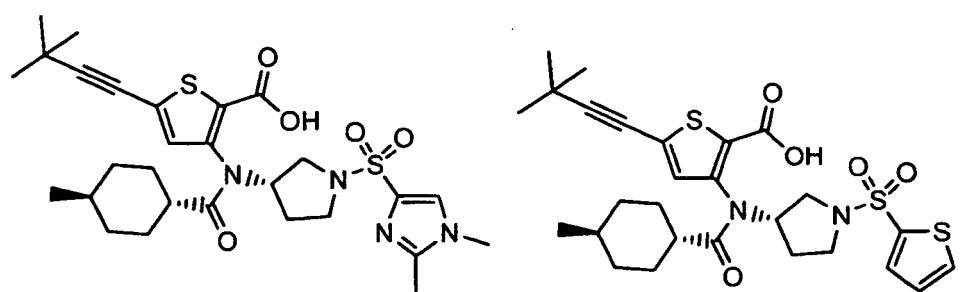
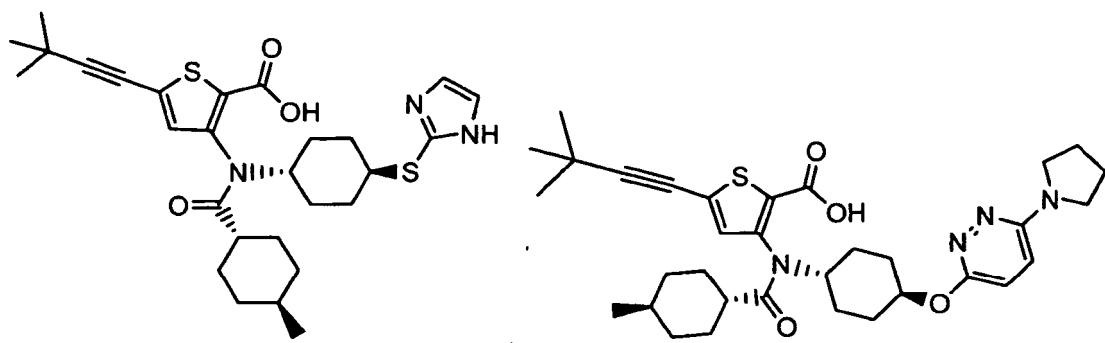


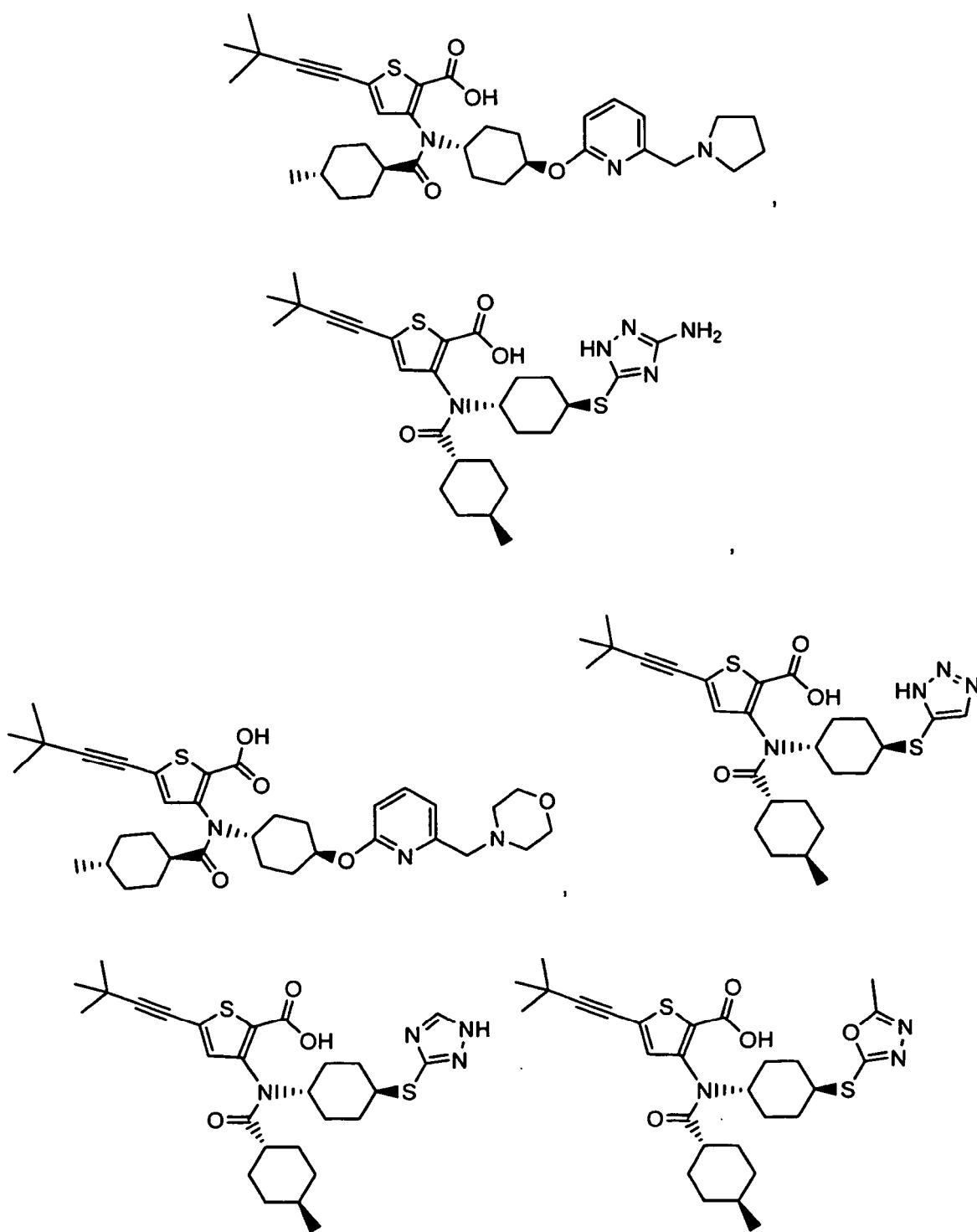


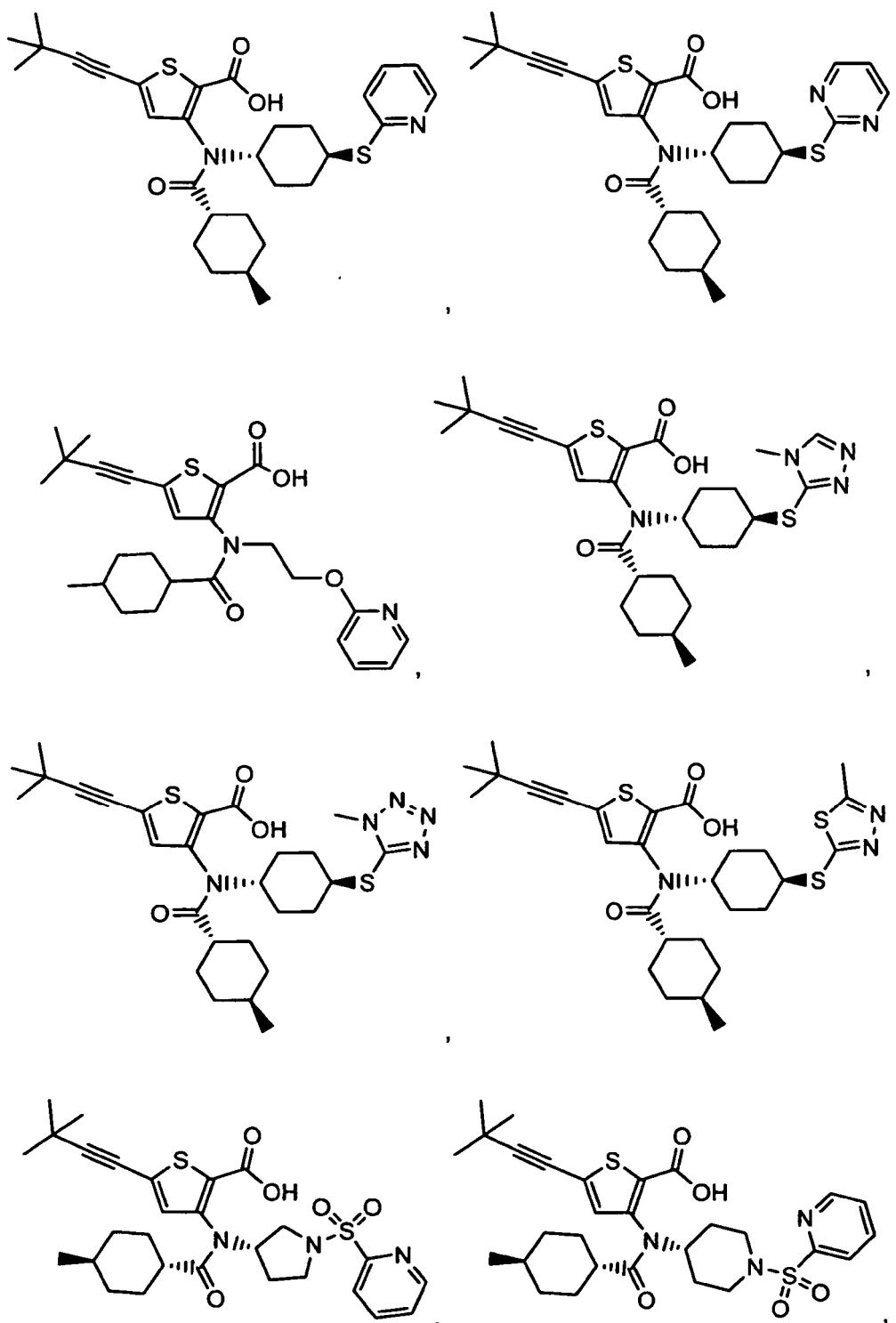


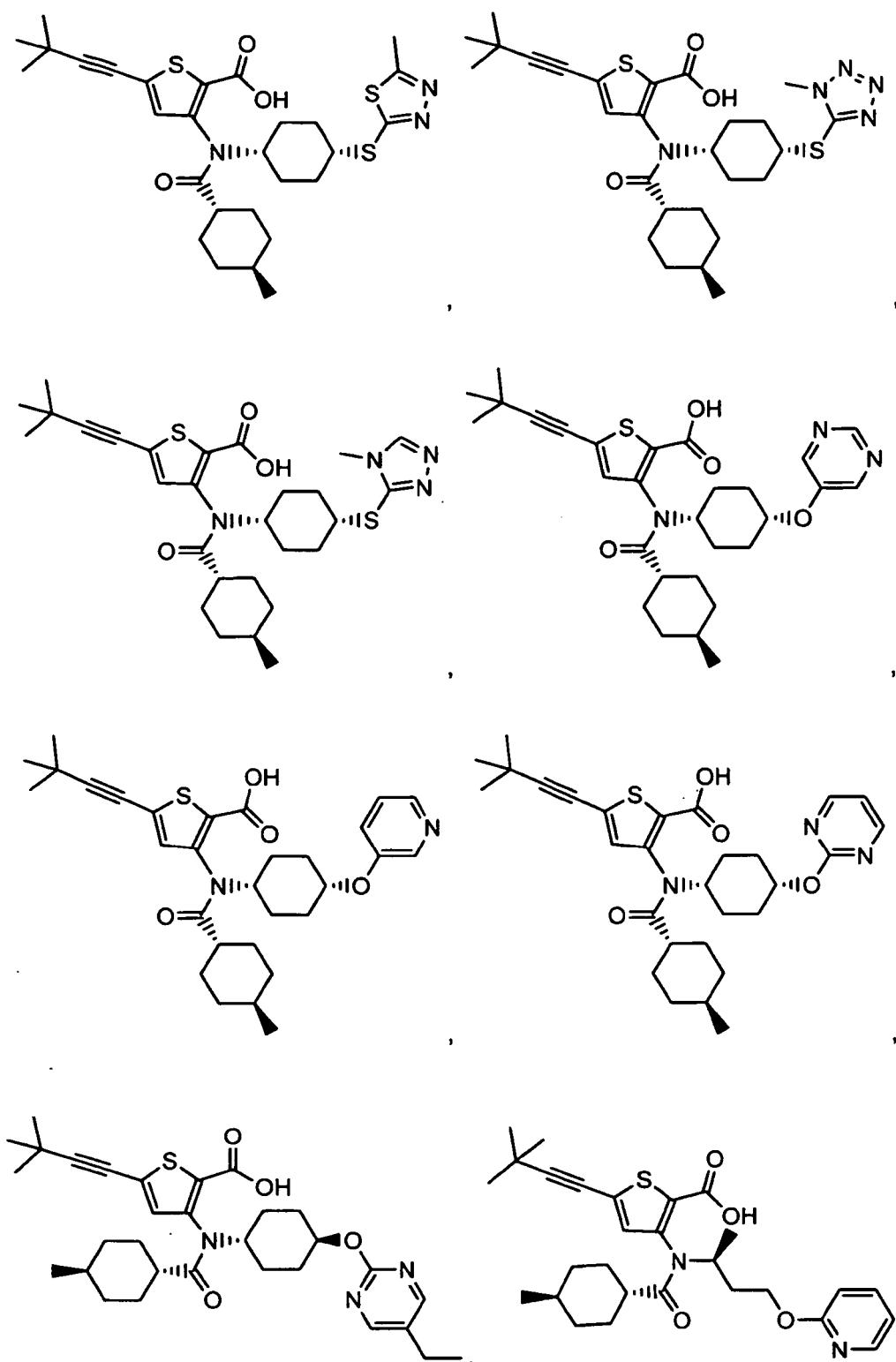


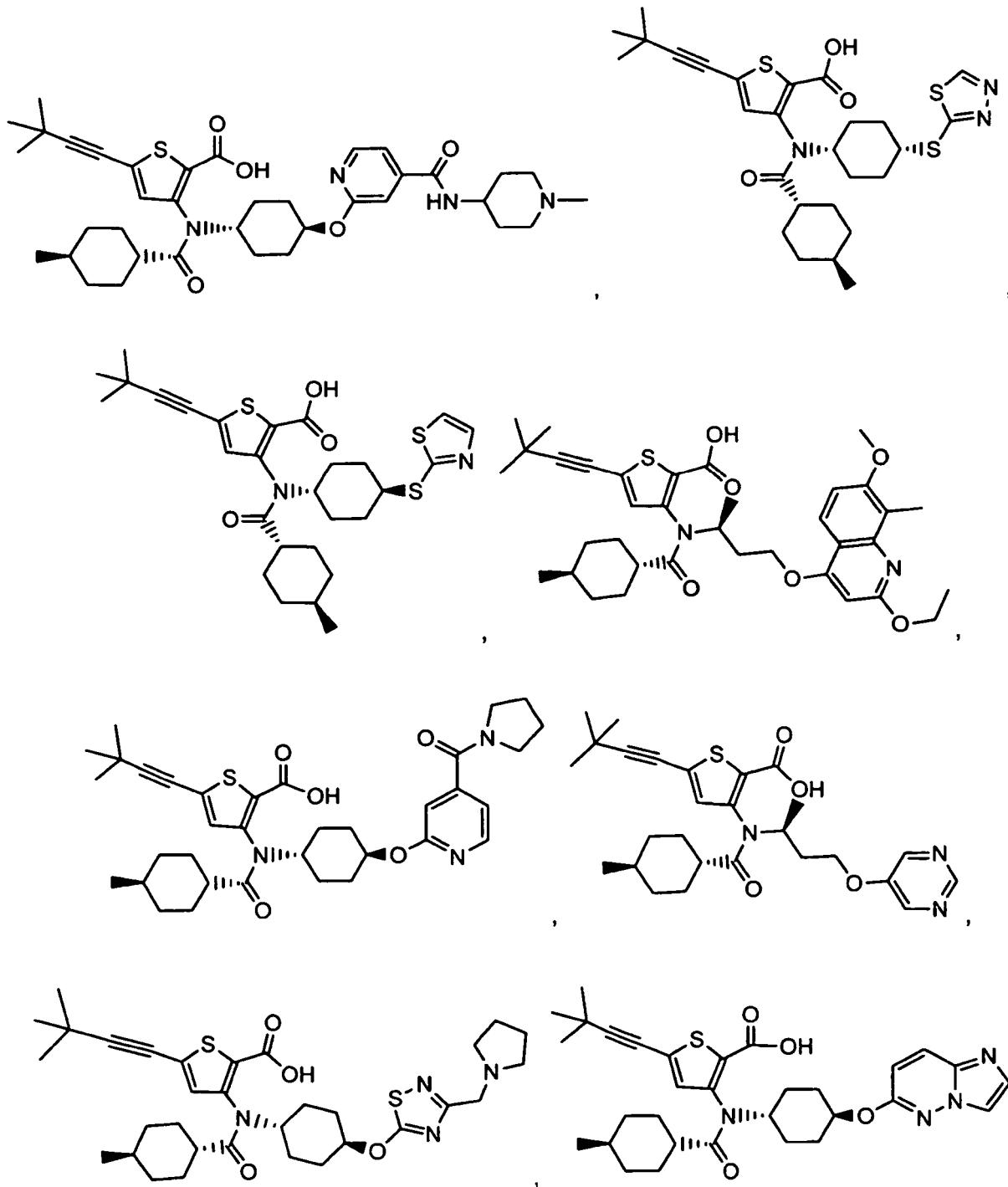


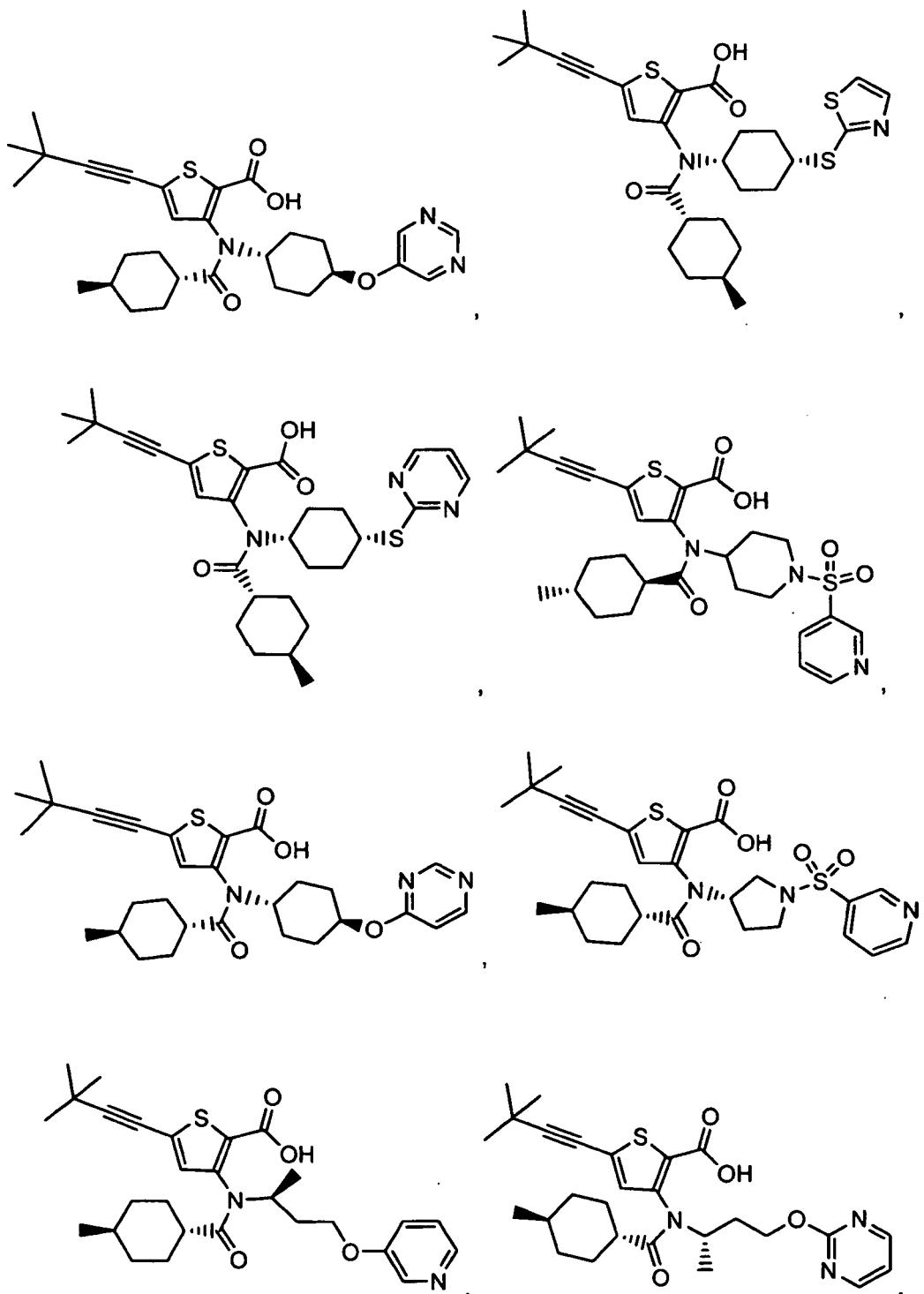


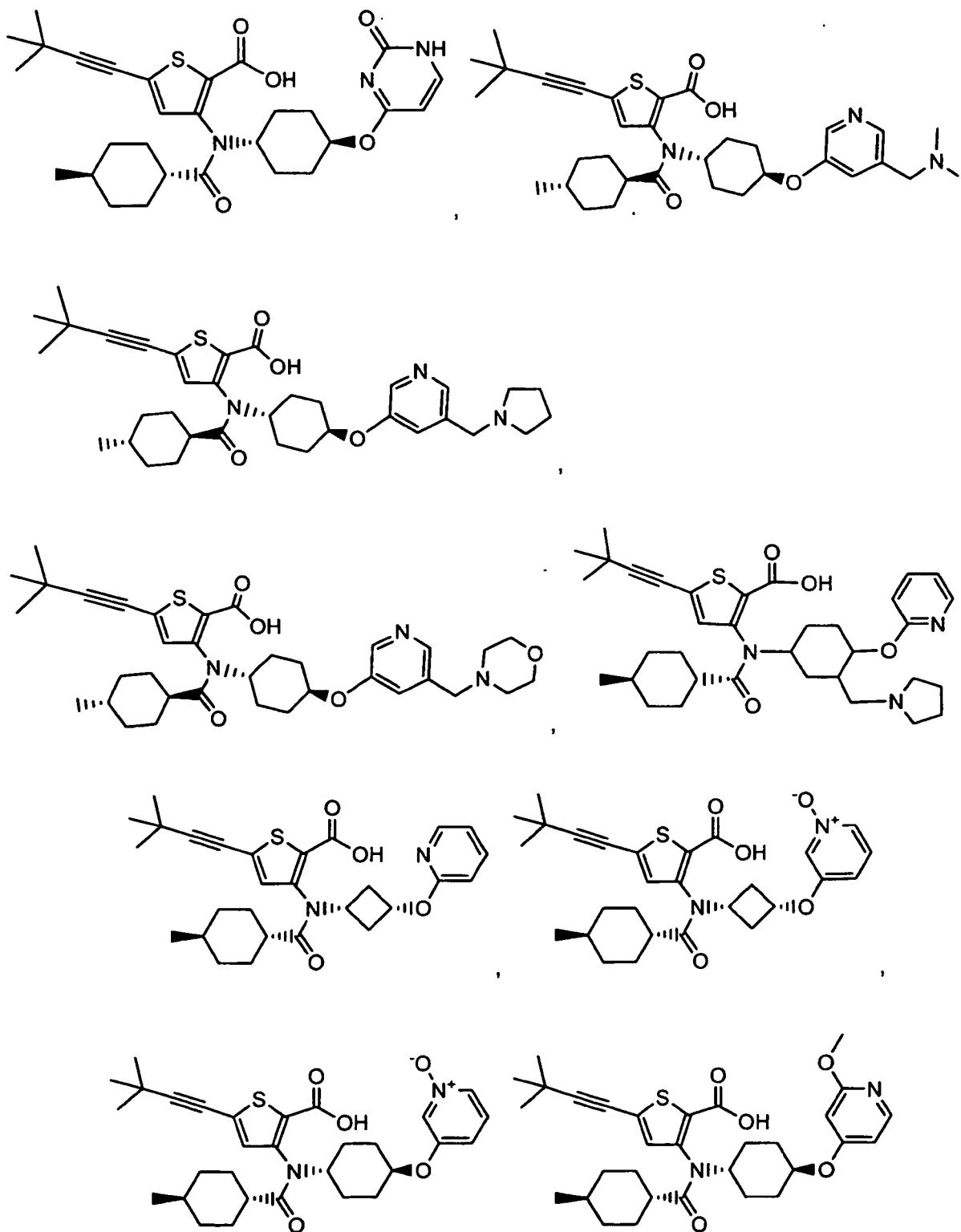


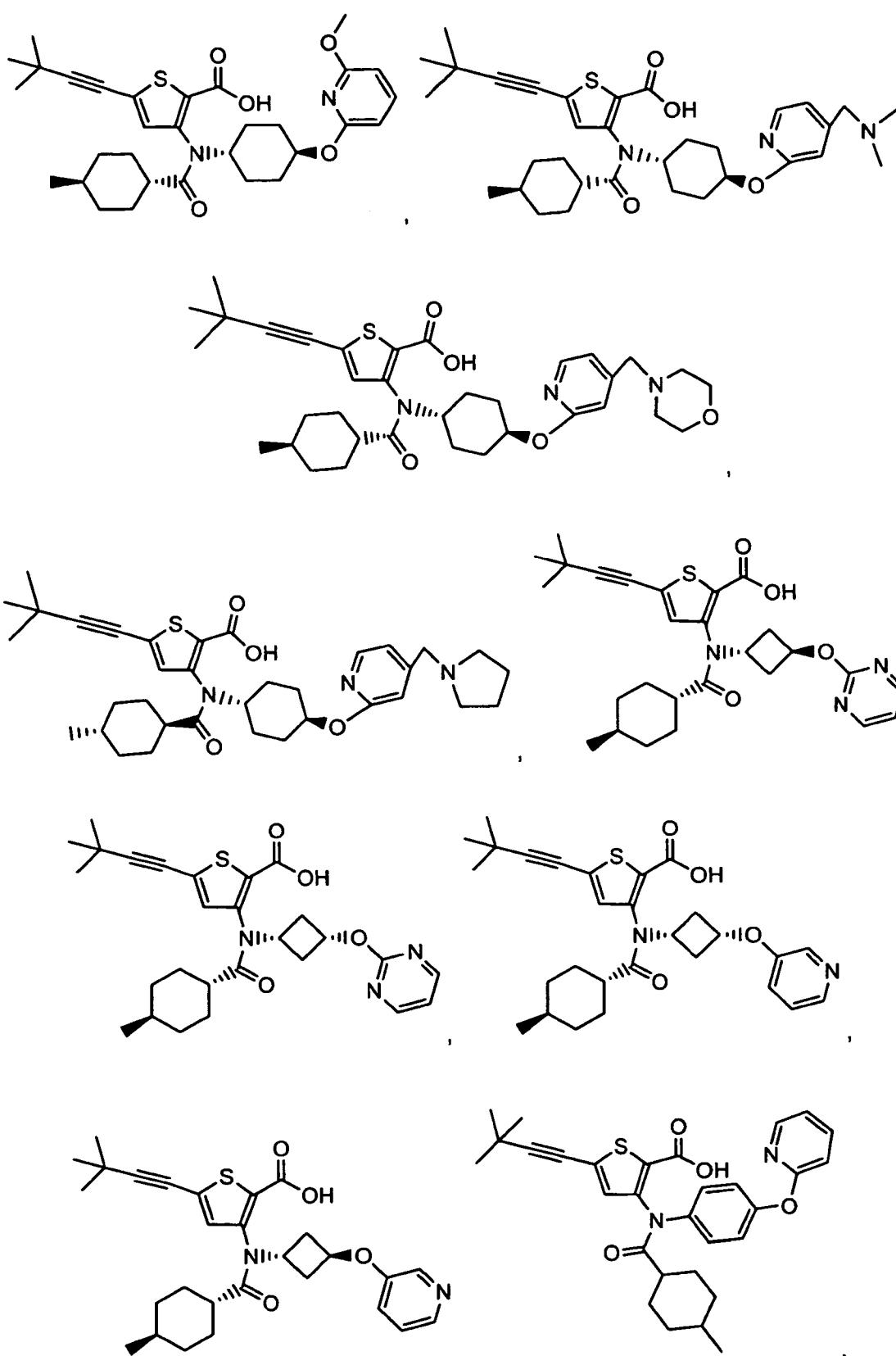


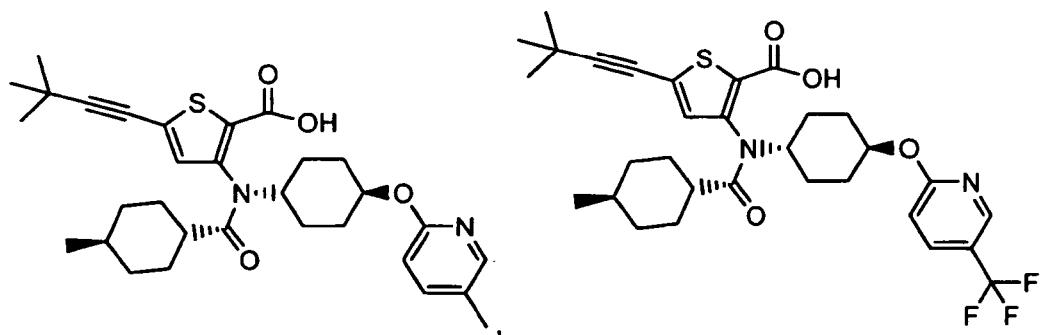
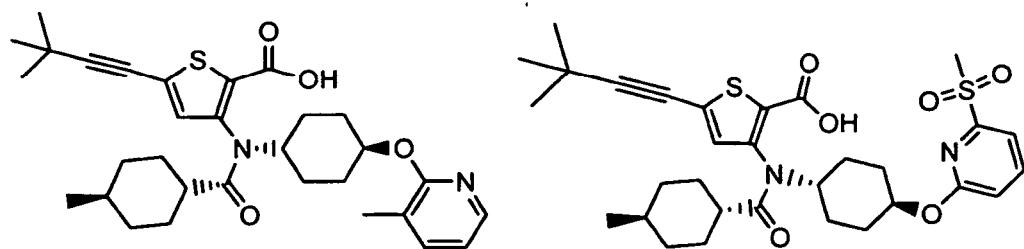
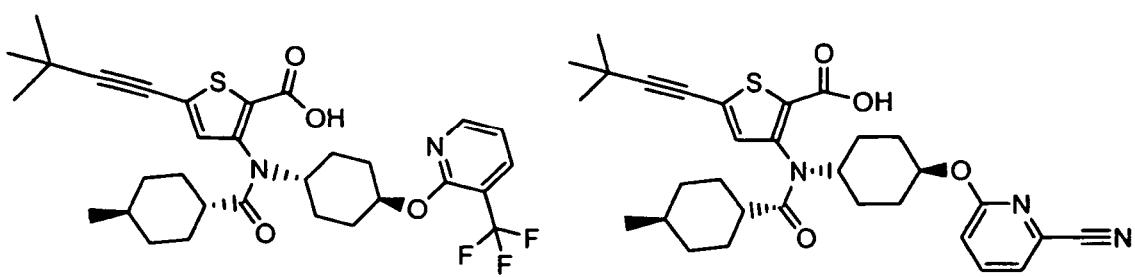
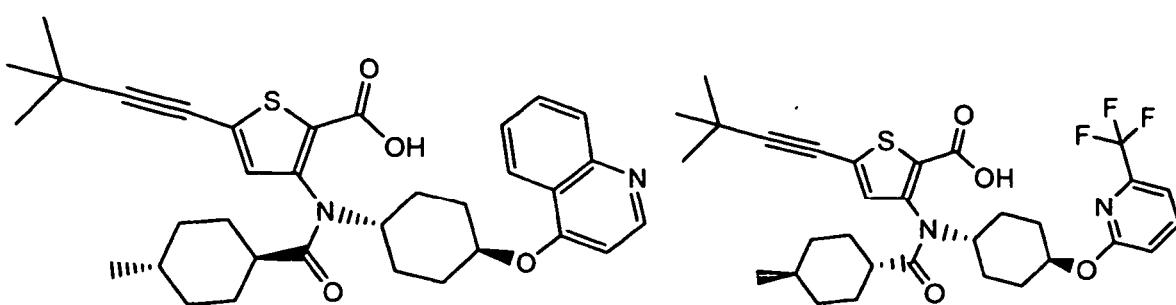
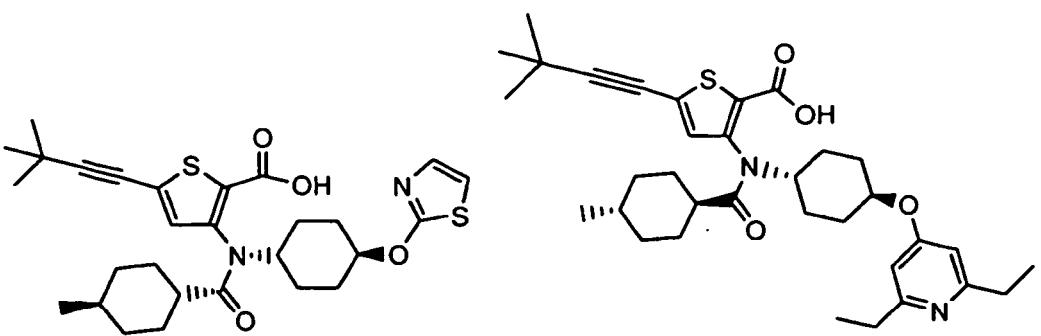


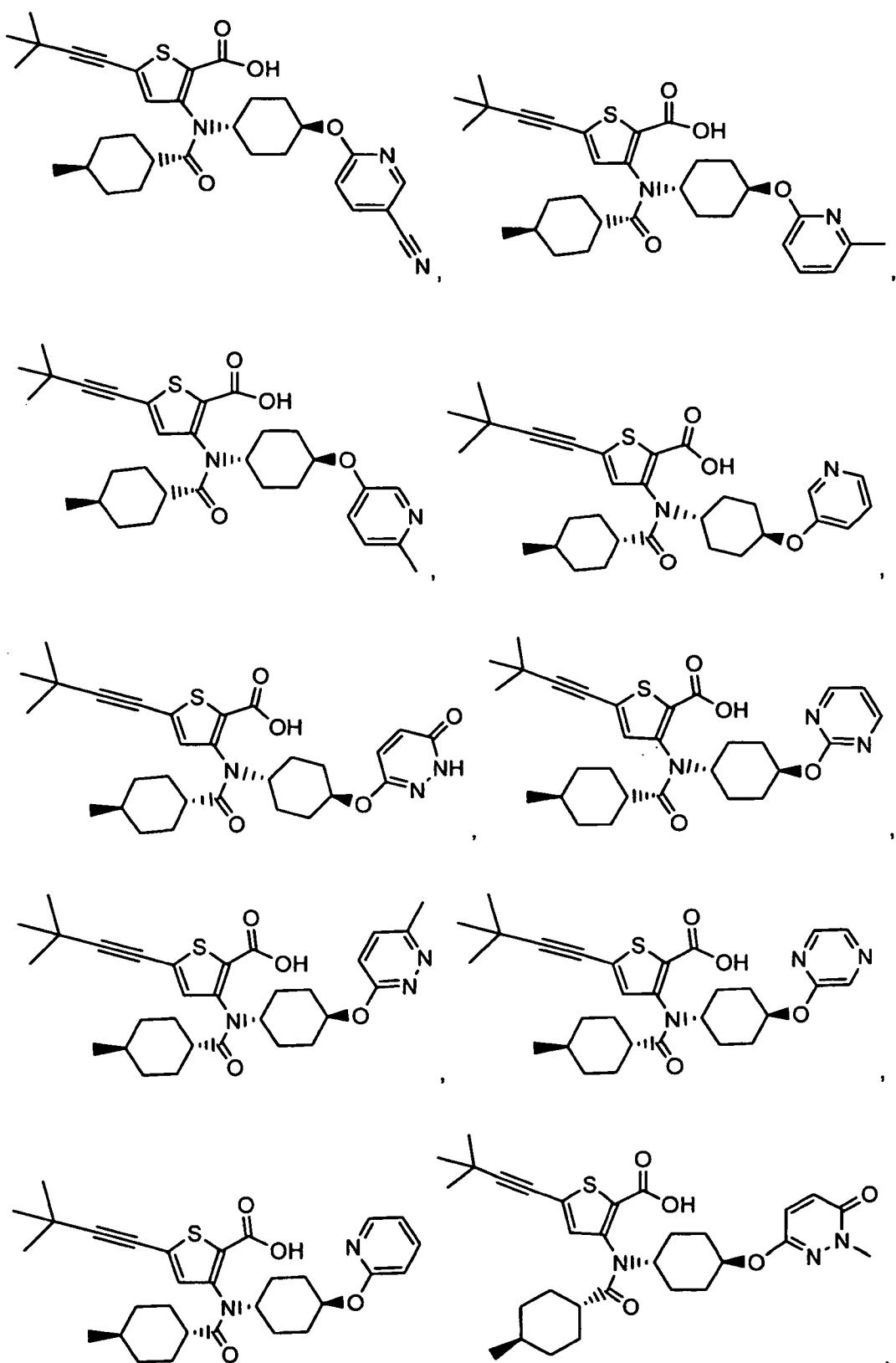


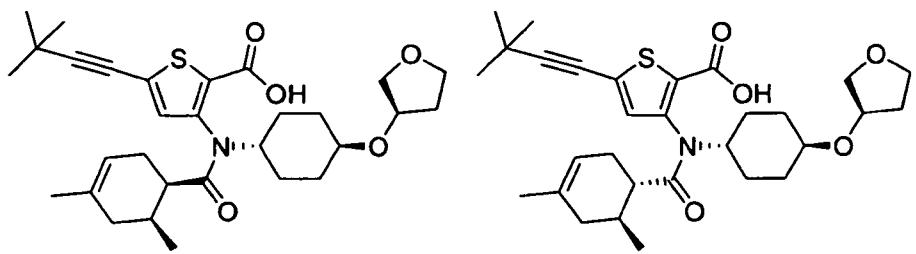
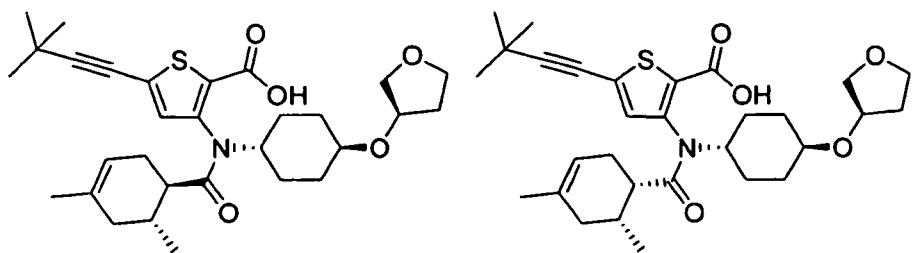
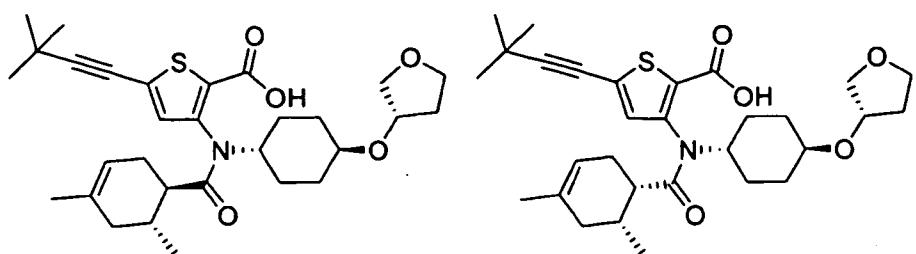
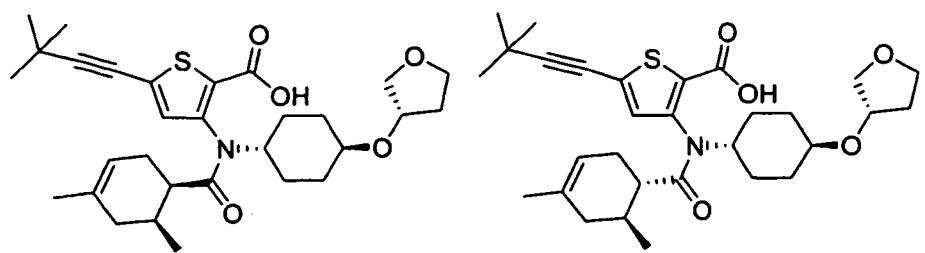
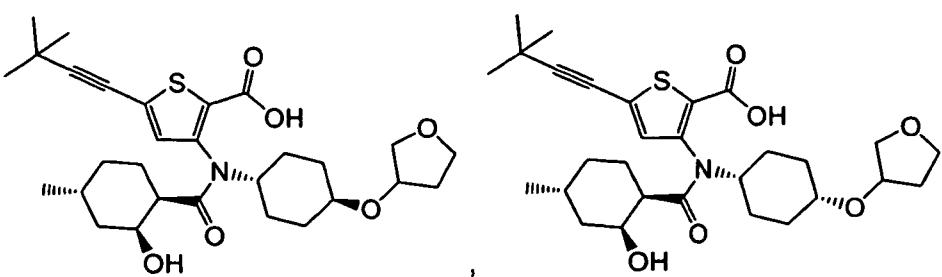


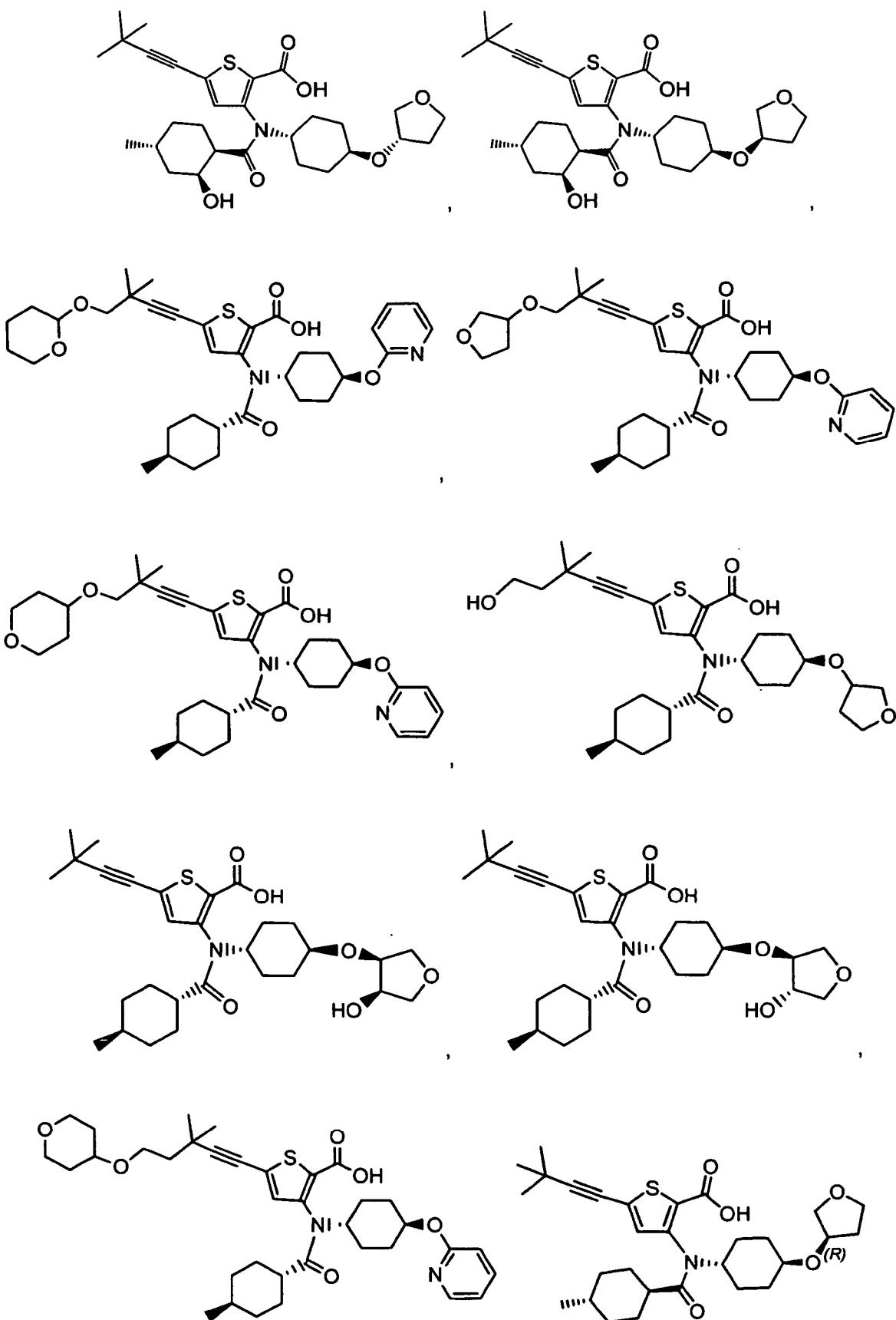


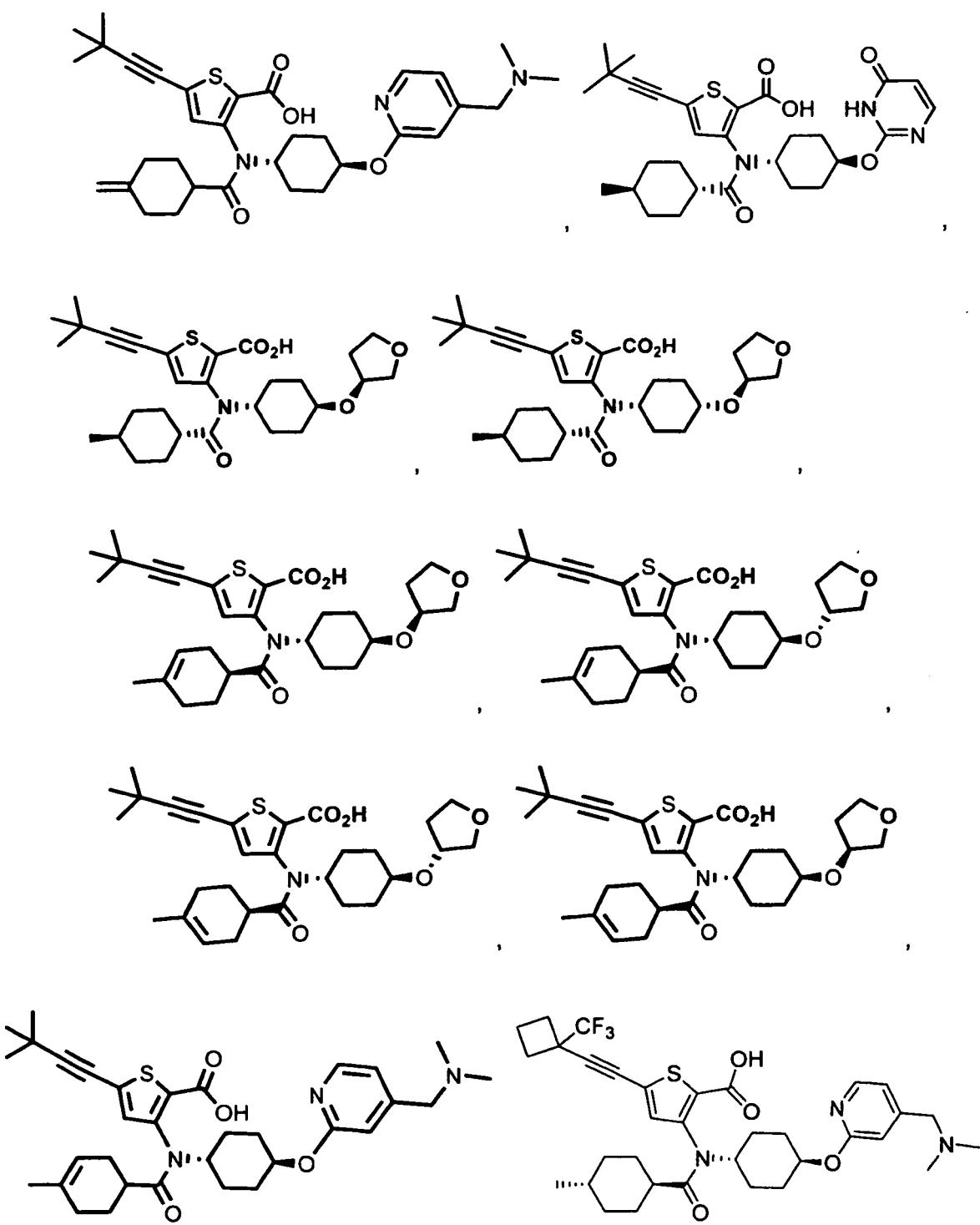


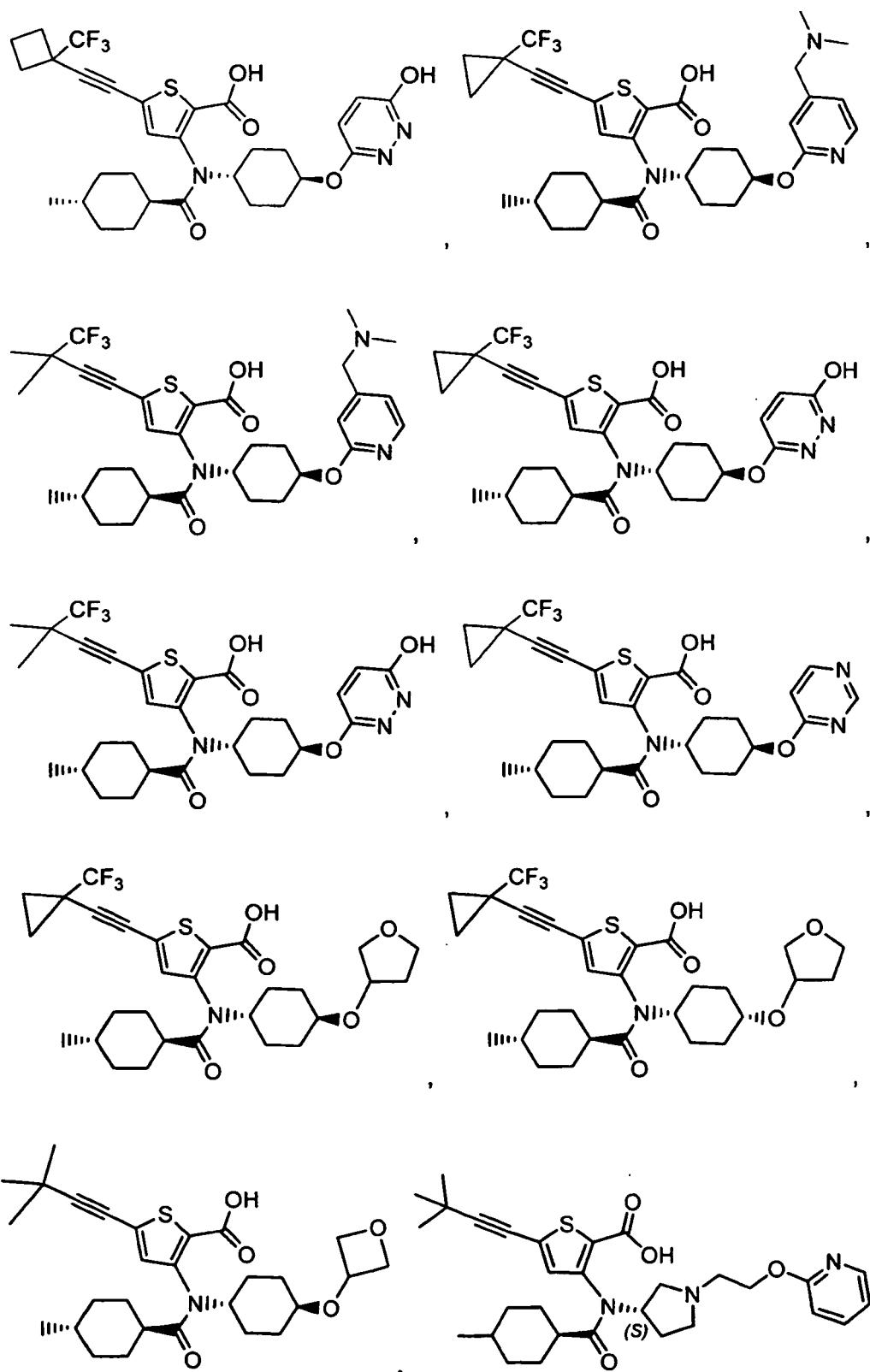


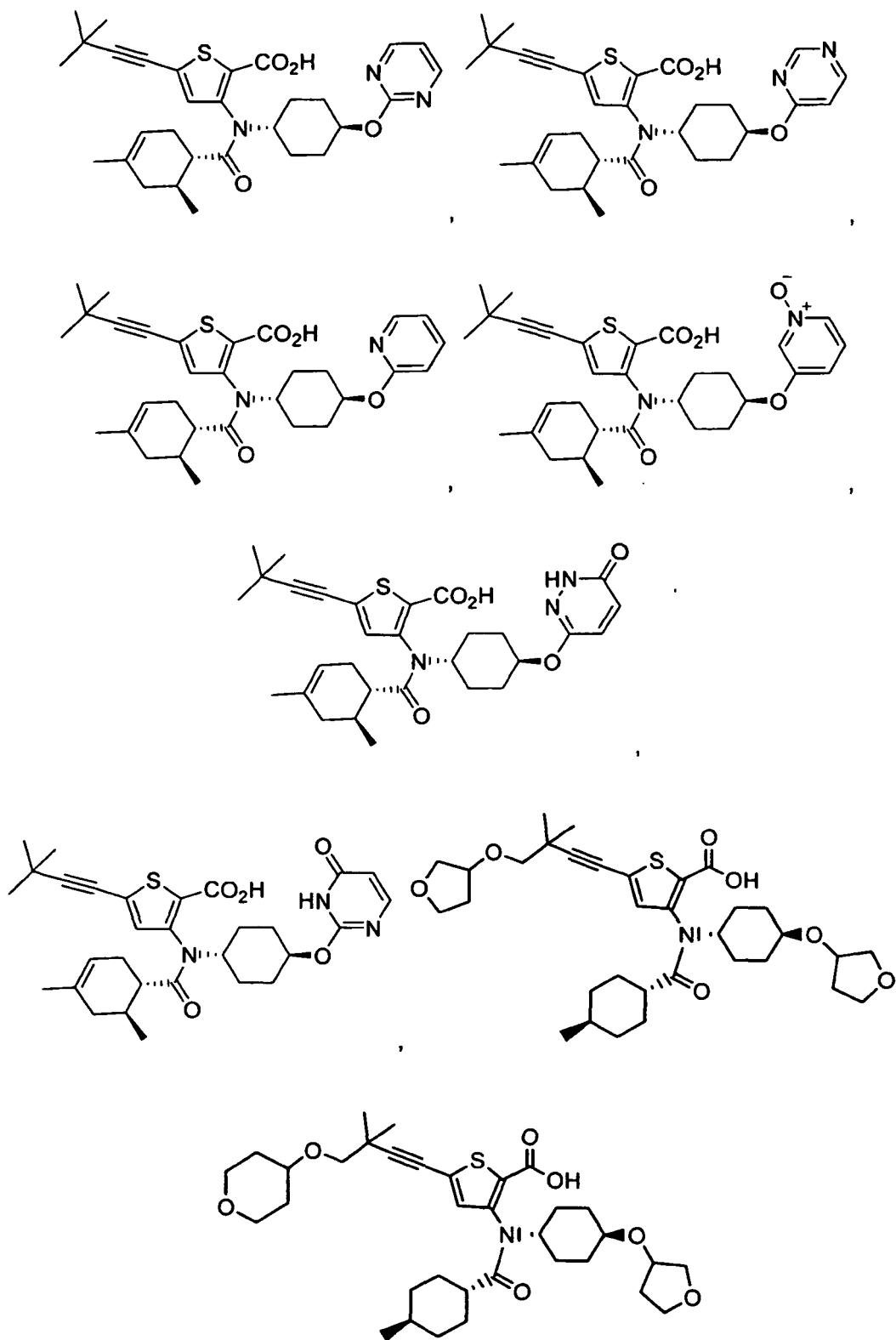


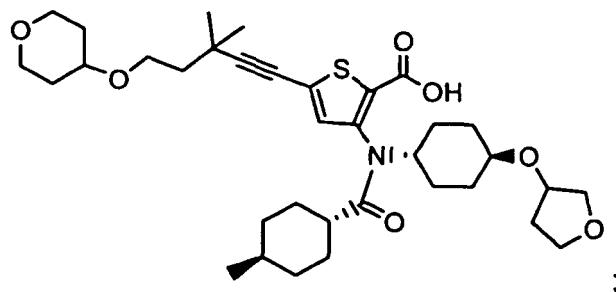












o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

- 5 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 que comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la NS5A, inhibidores de la alfa glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de descarboxilasa de mevalonato, antagonistas del sistema renina-angiotensina, antagonistas de la endotelina, otros agentes antifibróticos, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

10 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección viral por *Flaviviridae* o una infección por el virus de la hepatitis C.

- 15 16. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15 que comprende además administrar un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la NS5A, inhibidores de la alfa glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de descarboxilasa de mevalonato, antagonistas del sistema renina-angiotensina, antagonistas de la endotelina, otros agentes antifibróticos, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.