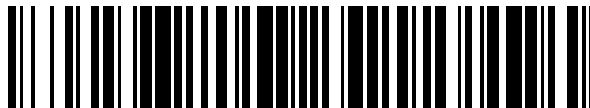


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 306**

51 Int. Cl.:

C07D 333/66 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 495/10 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2013 E 13728748 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2861574**

54 Título: **Nuevos compuestos de tiofenilamida bicíclicos**

30 Prioridad:

19.06.2012 EP 12172528

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

14.07.2016

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BUETTELMANN, BERND;
CECCARELLI, SIMONA M.;
KUEHNE, HOLGER;
KUHN, BERND;
NEIDHART, WERNER;
OBST SANDER, ULRIKE y
RICHTER, HANS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

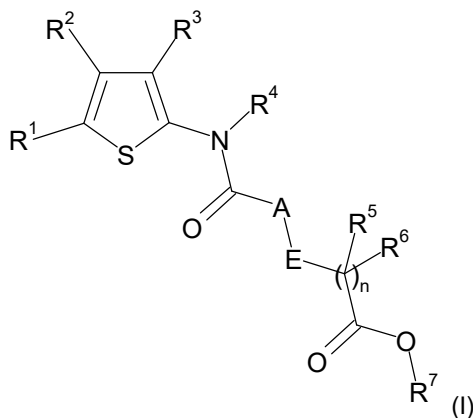
ES 2 577 306 T3

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

Nuevos compuestos de tiofenilamida bicíclicos

- 5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia o la profilaxis de un mamífero y en particular a inhibidores de las proteínas (FABP) 4 y/o 5 que se unen a ácidos grasos, más particularmente a inhibidores duales de las FABP 4/5 para el tratamiento o profilaxis de p.ej., la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, las enfermedades renales crónicas, la esteatohepatitis no alcohólica y el cáncer.
- 10 La presente invención proporciona novedosos compuestos de fórmula (I)



15 R^1 y R^2 juntos forman un $-\text{CR}^{14}=\text{CR}^{15}-\text{CR}^{16}=\text{CR}^{17}-$, $-\text{CR}^{14}\text{R}^{15}-\text{O}-(\text{CR}^{16}\text{R}^{17})_m-\text{CR}^{18}\text{R}^{19}-$, $-\text{CR}^{14}\text{R}^{15}-(\text{CR}^{16}\text{R}^{17})_m-\text{O}-\text{CR}^{18}\text{R}^{19}-$, $-\text{O}-\text{CR}^{14}\text{R}^{15}-(\text{CR}^{16}\text{R}^{17})_m-\text{CR}^{18}\text{R}^{19}-$, $-\text{CR}^{14}\text{R}^{15}-\text{NR}^{22}-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}-\text{CR}^{18}\text{R}^{19}-$, $-\text{CR}^{14}\text{R}^{15}-\text{S}(\text{O})_2-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}-\text{CR}^{18}\text{R}^{19}-$, $-\text{CR}^{14}\text{R}^{15}-\text{CR}^{20}\text{R}^{21}-$ o $-\text{CR}^{14}\text{R}^{15}-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}-(\text{CR}^{18}\text{R}^{19})_p-\text{CR}^{20}\text{R}^{21}-$;

20 R^3 es un arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, en el que el arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{23} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{24} y/o R^{25} ;

R^4 es H o alquilo;

25 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre H, alquilo y cicloalquilo;
 R^7 es H, alquilo o cicloalquilo;

A es NR^8 o CR^9R^{10} ;

30 E es NR^{11} o $\text{CR}^{12}\text{R}^{13}$;

R^8 y R^{11} se seleccionan independientemente entre H, alquilo y cicloalquilo;

R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo, haloalquilo y cicloalquilo;

35 o R^5 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, en el que el cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{26} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} , en el que en el caso de que R^5 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos formen un arilo sustituido o heteroarilo sustituido, entonces R^6 y R^{13} están ausentes;

40 o R^8 y R^{12} junto con los átomos de nitrógeno y de carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{26} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} , en el que en el caso de que R^8 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos formen un heteroarilo sustituido, entonces R^{13} está ausente;

45 o R^9 y R^{11} junto con los átomos de nitrógeno y de carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{26} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} , en el que en el caso de que R^9 y R^{11} junto con los átomos de carbono a los que están unidos formen un heteroarilo sustituido, entonces R^{10} está ausente;

o R⁹ y R¹² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, en el que el cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R²⁶ y pueden estar sustituidos adicionalmente con R²⁷ y/o R²⁸, en el que en el caso de que R⁹ y R¹² junto con los átomos de carbono a los que están unidos formen un arilo sustituido o heteroarilo sustituido, entonces R¹⁰ y R¹³ están ausentes;

o R¹⁰ y R¹³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, en el que el cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R²⁹ y pueden estar sustituidos adicionalmente con R³⁰ y/o R³¹, en el que en el caso de que R¹⁰ y R¹³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos formen un arilo sustituido o heteroarilo sustituido, entonces R⁹ y R¹² estarán ausentes;

o R¹⁰ y R¹³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un doble enlace;

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ y R³¹ se seleccionan independientemente entre H, oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, alcóxicarbonilo y carboxi;

o R¹⁶ y R¹⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R¹⁴ y R²⁰ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un -CH₂- o -CH₂-CH₂-; R²² es H, alquilo, cicloalquilo o alcóxicarbonilo;

m es cero o 1;

n es cero o 1;

p es cero, 1 o 2;

o sales farmacéuticamente aceptables.

La FABP4 (aP2) y la FABP5 (mal1) son miembros del grupo de proteínas que se unen a ácidos grasos. Las FABP son proteínas de 14-15 kDa que actúan como chaperonas de ácidos grasos en el entorno citosólico acuoso y facilitan su movimiento entre compartimentos celulares. Hasta el momento se han identificado por lo menos nueve miembros de este grupo con modelos de expresión específicos de tejidos. La FABP4 se expresa principalmente en el tejido adiposo y en los macrófagos, pero también en otros tipos de células, mientras que la FABP5 se expresa en un amplio abanico de tejidos y órganos. Las FABP son agentes causales de la transferencia de ácidos grasos a diferentes compartimentos celulares y, por consiguiente, participan en funciones celulares clave, por ejemplo el almacenamiento de lípidos en los adipocitos, la oxidación de los ácidos grasos en los mitocondrios, la señalización ER, la expresión genética dependiente de ácidos grasos, la regulación de la actividad de las enzimas citosólicas, la modulación de la respuesta inflamatoria y la síntesis de leucotrienos. La FABP4 del plasma se segrega por el tejido adiposo de los ratones y la secreción se desregula en la obesidad y el bloqueo de la FABP4 del plasma in vivo provocado por anticuerpos mejora la sensibilidad a la insulina.

Diversos indicios genéticos en seres humanos confirman el rol de las FABP4 y FABP5 en las enfermedades metabólicas. Una mutación del promotor de la FABP4 (SNP T-87C) que conduce a una reducción del 50% de la expresión genética se asocia a la reducción de enfermedades vasculares (CVD) y del riesgo de diabetes de tipo 2 (T2D) y a la reducción de triglicéridos (TG) en plasma. Dos mutaciones del gen de la FABP5, una en la 5'UTR (rs454550), una en el promotor (nSNP), se asocian respectivamente a un mayor riesgo (OR 4.24) y a un riesgo reducido (OR 0.48) de T2D. Además, se mostró que la proteína FABP4 y los niveles de mRNA en macrófagos de placas ateroscleróticas están asociados a la inestabilidad de las placas y a la muerte CV. Finalmente, un gran número de publicaciones informan de la asociación entre los niveles de la FABP4 y la FABP5 en plasma y la severidad de las enfermedades metabólicas. Los niveles elevados de la FABP4 en plasma se asocian con la dislipidemia aterogénica, la función endotelial reducida, el aumento del grosor de los medios íntimos (IM), el síndrome metabólico, la obesidad y la resistencia a la insulina IR. Los niveles elevados de la FABP5 en plasma se asocian con el síndrome metabólico.

Los estudios genéticos y farmacológicos realizados en ratones confirman en gran medida estos indicios observados en seres humanos. Se demostró que la pérdida de función de las FABP4 y FABP5 mejora la sensibilidad a la insulina, reduce la glucosa y protege contra la aterosclerosis. Los ratones *knockout* de FABP4 alimentados con una dieta de alto contenido de grasas presentan una mejora metabólica que se modera con la regulación creciente compensadora de la FABP5 en el tejido adiposo. Los ratones que llevan una delección del gen FABP5 alimentados con una dieta de alto contenido de grasas (HF) presentan una reducción del peso corporal y una mejor tolerancia a la glucosa y a la insulina. Los ratones doblemente *knockout* de FABP4/FABP5 están muy protegidos contra la hiperglicemia, la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática. Además, en una base deficiente en ApoE, la delección de la FABP4 y la FABP5 resulta ser una gran protección contra el desarrollo de la aterosclerosis y una

longevidad prolongada. En un estudio centrado en ratones ob/ob, un inhibidor específico de la FABP4 (BMS309403) produce la reducción de la glucosa hepática, una mayor absorción de glucosa en la musculatura y tejido adiposo y una reducción de la esteatosis hepática, pero no arroja cambios en el peso corporal ni en el consumo energético. Ha puesto de manifiesto también una disminución de la formación de las placas ateroscleróticas en ratones KO de ApoE. Un inhibidor doble de FABP4/5, el compuesto 3 descrito en J. Lipid Res. 52, 646, 2011, produce en ratones alimentados con una dieta HF la reducción de triglicéridos y ácidos grasos libres en plasma, pero no mejora la tolerancia a la insulina y a la glucosa.

Son objeto de la presente divulgación los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres mencionados previamente y su utilización como sustancias terapéuticamente activas, un proceso de obtención de dichos compuestos, intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en especial para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la dislipidemia, las enfermedades del hígado que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, tal como la enfermedad del hígado graso no alcohólico, en particular la esteatohepatitis no alcohólica, la obesidad, la lipodistrofia, tal como la lipodistrofia genética y la iatrogénica, el cáncer, las enfermedades oculares sustentadas por la proliferación endotelial y la angiogénesis, tal como la degeneración macular y la retinopatía, las enfermedades pulmonares, tal como el asma, la displasia broncopulmonar o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, tal como la vasculitis, la glomerulosclerosis segmental focal, la nefropatía diabética, el lupus nefrítico, la enfermedad renal poliquística, la nefritis tubulointersticial crónica inducida por fármacos o por toxinas, las enfermedades inflamatorias crónicas e inflamatorias autoinmunes, la preeclampsia y el síndrome del ovario poliquístico, y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos destinados al tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la dislipidemia, las enfermedades del hígado que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, tal como la enfermedad del hígado graso no alcohólico, en particular la esteatohepatitis no alcohólica, la obesidad, la lipodistrofia, tal como la lipodistrofia genética y la iatrogénica, el cáncer, las enfermedades oculares sustentadas por la proliferación endotelial y la angiogénesis, tal como la degeneración macular y la retinopatía, las enfermedades pulmonares, tal como el asma, la displasia broncopulmonar o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, tal como la vasculitis, la glomerulosclerosis segmental focal, la nefropatía diabética, el lupus nefrítico, la enfermedad renal poliquística, la nefritis tubulointersticial crónica inducida por fármacos o por toxinas, las enfermedades inflamatorias crónicas e inflamatorias autoinmunes, la preeclampsia y el síndrome del ovario poliquístico.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de las FABP 4 y/o 5, más particularmente inhibidores duales de la FABP 4 y la 5. Algunos compuestos de la fórmula (I) de la presente invención son también inhibidores selectivos de la FABP 4 y/o 5 comparadas con la FABP 3 y/o 1.

El término "alcoxi" indica un grupo de la fórmula -O-R', en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de alcoxi grupo incluyen al metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi. Los grupos alcoxi especiales incluyen al metoxi, etoxi e isopropoxi. Un grupo alcoxi más particular es el metoxi.

El término "alcoxialquilo" indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen al metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo y etoxipropilo. Los grupos alcoxialquilo especiales incluyen al metoximetilo y metoxietilo. Un grupo alcoxialquilo más particular es el metoxietilo.

El término "alcoxicarbonilo" indica un grupo de la fórmula -C(O)-R', en la que R' es un grupo alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxicarbonilo incluyen los grupos, en los que R' es metoxi, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi. Un grupo alcoxicarbonilo particular incluyen un grupo en el que R' es metoxi, etoxi, isopropoxi y *terc*-butoxi. Es un grupo alcoxicarbonilo más particular, en el que R' es un grupo *terc*-butoxi.

El término "alquilo" indica un grupo hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, de 1 a 12 átomos de carbono, en particular de 1 a 7 átomos de carbono, más en particular de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, el metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y *terc*-butilo. Los grupos alquilo particulares incluyen al metilo, isopropilo y *terc*-butilo.

El término "arilo" indica un sistema de anillo carbocíclico aromático monovalente, mono- o bicíclico, que contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de restos arilo incluyen al fenilo y naftilo. Un resto arilo especial es el fenilo.

El término "carbonilo" indica un grupo -C(O)-.

El término "carboxi" indica un grupo -C(O)OH.

El término "cicloalquilo" indica un grupo hidrocarburo saturado monovalente, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo, en especial un resto hidrocarburo saturado monovalente monocíclico de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Bicíclico indica que consiste en dos carbociclos saturados, que tienen dos átomos de carbono en común. Los grupos cicloalquilo especiales son el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

cicloheptenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo sustituido y biciclo[2.2.2]-octenilo sustituido.

5 El término "haloalquilo" indicó un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término "perhaloalquilo" indicó un grupo alquilo, en el que todos los átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo incluyen al fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoretilo, trifluorometiletilo y pentafluoretilo. Un grupo haloalquilo particular es el trifluorometilo.

10 Los términos "halógeno" y "halo" se usan en el presente documento intercambiamente e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Son halógenos particulares el cloro y el flúor. El halógeno más particular es el flúor.

15 El término "heteroarilo" indica un sistema de anillo heterocíclico aromático monovalente, mono- o bicíclico, de 5 a 12 átomos en el anillo, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen al pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo. Son restos heteroarilo particulares el oxadiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo.

25 El término "heterocicloalquilo" indica un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado, monovalente, monocíclico o bicíclico, de 4 a 9 átomos en el anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Bicíclico indica que está formado por dos ciclos, que tienen dos átomos de anillo en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace sencillo o una cadena de uno o dos átomos de anillo. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado monocíclico son el 4,5-dihidro-oxazolilo, oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tio-morfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo u oxazepanilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado bicíclico son el 8-aza-biciclo[3.2.1]-octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo o 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]-nonilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son el dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidro-oxazolilo, tetrahidropiridinilo o dihidropiranilo. Más ejemplos especiales de grupos heterocicloalquilo son el 4,5-dihidro-oxazolilo y el pirrolidinilo.

35 El término "oxo" indica un grupo =O.

40 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metano-sulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o una base orgánica a un ácido libre.

45 Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a: las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, tales como la iso-propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tri-propilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables particulares de los compuestos de la fórmula (I) son las sales clorhidrato, las sales del ácido metanosulfónico y las sales del ácido cítrico.

55 "Ésteres farmacéuticamente aceptables" significa que los compuestos de la fórmula general (I) pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para proporcionar derivados, que son capaces de convertirse de nuevo in vivo en los compuestos originales. Los ejemplos de tales compuestos incluyen los derivados ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como los ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiometilo y ésteres de pivaloiloximetilo. Se incluye además en el alcance de esta invención cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de la fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que sean capaces de producir in vivo los compuestos originales de la fórmula general (I).

60 La expresión "grupo protector" (PG) indica el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, de modo que la reacción química pueda llevarse a cabo selectivamente en otro sitio funcional reactivo no protegido, en el sentido que se asocia convencionalmente con este término en química orgánica sintética. Los grupos protectores pueden eliminarse en el punto apropiado. Los ejemplos de grupos protectores son los grupos protectores de amino, los grupos protectores de carboxi o los grupos protectores de hidroxilo. Los grupos protectores particulares son el *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo

(Bn). Otros grupos protectores particulares son el *tert*-butoxicarbonilo (Boc) y el fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). El grupo protector más particular es el *tert*-butoxicarbonilo (Boc).

5 Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

10 De acuerdo con la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración "R" o "S".

15 También una realización de la presente invención son compuestos de la fórmula (I) como se describe en el presente documento y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables o, en particular, los compuestos de la fórmula (I) como se describe en el presente documento y sus sales farmacéuticamente aceptables, más en especial los compuestos de la fórmula (I) como se describe en el presente documento .

Una realización de la presente invención son compuestos de la fórmula (I), como se describe en el presente documento, en la que:

20 R^1 y R^2 juntos forman un $-CR^{14}=CR^{15}-CR^{16}=CR^{17}-$, $-CR^{14}R^{15}-O-(CR^{16}R^{17})_m-CR^{18}R^{19}-$, $-O-CR^{14}R^{15}-(CR^{16}R^{17})_m-$, $CR^{18}R^{19}-$, $-CR^{14}R^{15}-NR^{22}-CR^{16}R^{17}-CR^{18}R^{19}-$, $-CR^{14}R^{18}-S(O)_2-CR^{16}R^{17}-CR^{18}R^{19}-$ o $-CR^{14}R^{15}-CR^{16}R^{17}-(CR^{18}R^{19})_p-$, $CR^{20}R^{21}-$;

25 R^3 es un arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, en el que el dichos arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{23} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{24} y/o R^{25} ;

R^4 es H o alquilo;

30 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre H, alquilo y cicloalquilo;

R^7 es H, alquilo o cicloalquilo;

A es NR^8 o CR^9R^{10} ;

35 E es NR^{11} o $CR^{12}R^{13}$;

R^8 y R^{11} se seleccionan independientemente entre H, alquilo o cicloalquilo;

40 R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

45 o R^5 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, en el que el cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{26} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} , en el que en el caso de que R^5 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos formen un arilo sustituido o heteroarilo sustituido, entonces R^6 y R^{13} están ausentes;

50 o R^8 y R^{12} junto con los átomos de nitrógeno y de carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{26} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} , en el que en el caso de que R^8 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos formen un heteroarilo sustituido, entonces R^{13} está ausente;

55 o R^9 y R^{11} junto con los átomos de nitrógeno y de carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{26} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} , en el que en el caso de que R^9 y R^{11} junto con los átomos de carbono a los que están unidos formen un heteroarilo sustituido, entonces R^{10} está ausente;

60 o R^9 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, en el que el cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{26} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} , en el que en el caso de que R^9 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos formen un arilo sustituido o heteroarilo sustituido, entonces R^{10} y R^{13} están ausentes;

65

o R¹⁰ y R¹³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, en el que el cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R²⁹ y pueden estar sustituidos adicionalmente con R³⁰ y/o R³¹, en el que en el caso de que R¹⁰ y R¹³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos formen un arilo sustituido o heteroarilo sustituido, entonces R⁹ y R¹² están ausentes;

o R¹⁰ y R¹³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un doble enlace;

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ y R³¹ se seleccionan independientemente entre H, oxo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxilquilo, alcoxycarbonilo y carboxi;

o R¹⁶ y R¹⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R¹⁴ y R²⁰ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

R²² es H, alquilo, cicloalquilo o alcoxycarbonilo;

m es cero o 1;

n es cero o 1;

p es cero, 1 o 2;

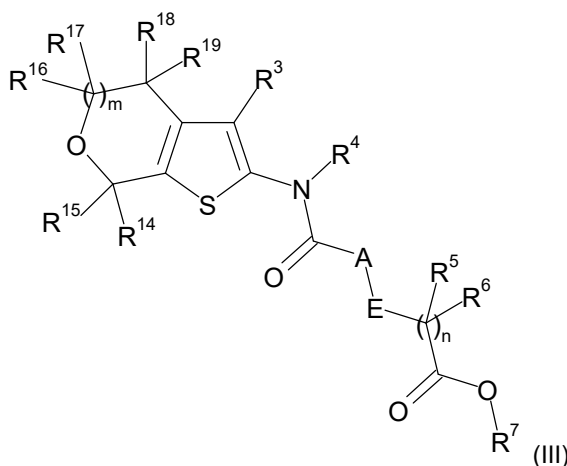
o sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ y R² juntos forman un -CR¹⁴R¹⁵-O-(CR¹⁶R¹⁷)_m-CR¹⁸R¹⁹-, -CR¹⁴R¹⁵-O-(CR¹⁶R¹⁷)_m-CR¹⁸R¹⁹- o -CR¹⁴R¹⁵-CR¹⁶R¹⁷-(CR¹⁸R¹⁹)_p-CR²⁰R²¹-.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ y R² juntos forman un -CR¹⁴R¹⁵-O-(CR¹⁶R¹⁷)_m-CR¹⁸R¹⁹- o -CR¹⁴R¹⁵-CR¹⁶R¹⁷-(CR¹⁸R¹⁹)_p-CR²⁰R²¹-.

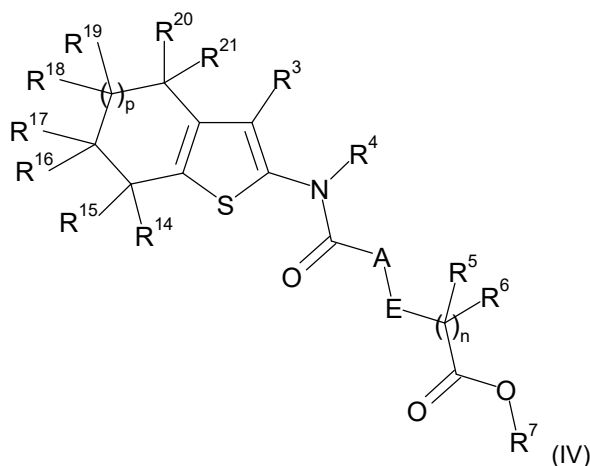
Una realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ y R² juntos forman un -CR¹⁴R¹⁵-O-(CR¹⁶R¹⁷)_m-CR¹⁸R¹⁹-.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ y R² juntos forman un -CR¹⁴R¹⁵-O-(CR¹⁶R¹⁷)_m-CR¹⁸R¹⁹- y los compuestos de la fórmula (III).



En una realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ y R² juntos forman un -CR¹⁴R¹⁵-CR¹⁶R¹⁷-(CR¹⁸R¹⁹)_p-CR²⁰R²¹-.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ y R² juntos forman un -CR¹⁴R¹⁵-CR¹⁶R¹⁷-(CR¹⁸R¹⁹)_p-CR²⁰R²¹- y de la fórmula (IV).



Otra realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^3 es un fenilo sustituido, 4,5-dihidro-oxazolilo sustituido, pirrolidinilo, [1,2,4]-oxadiazolilo sustituido, oxazolilo, [1,2,4]-tiadiazolilo sustituido, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo, en la que el fenilo sustituido, 4,5-dihidro-oxazolilo sustituido, [1,2,4]-tiadiazolilo sustituido y [1,2,4]-oxadiazolilo sustituido están sustituidos con R^{23} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{24} y/o R^{25} .

Otra realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^3 es un fenilo sustituido, 4,5-dihidro-oxazolilo sustituido, pirrolidinilo, [1,2,4]-oxadiazolilo sustituido, oxazolilo, tiazolilo o pirimidinilo, en la que el fenilo sustituido, 4,5-dihidro-oxazolilo sustituido y [1,2,4]-oxadiazolilo sustituido están sustituidos con R^{23} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{24} y/o R^{25} .

Otra realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^3 es [1,2,4]-oxadiazolilo sustituido, oxazolilo, [1,2,4]-tia-diazolilo sustituido o tiazolilo, en la que el [1,2,4]-oxadiazolilo sustituido y [1,2,4]-tiadiazolilo sustituido están sustituidos con R^{23} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{24} y/o R^{25} .

Otra realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^3 es [1,2,4]-oxadiazolilo sustituido, oxazolilo, tiazolilo o pirimidinilo, en la que el [1,2,4]-oxadiazolilo sustituido está sustituido con R^{23} y puede estar sustituido adicionalmente con R^{24} y/o R^{25} .

Otra realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^4 es H.

La presente invención se refiere también a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^5 y R^6 son H.

Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^7 es H o alquilo.

Una realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^7 es H.

También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que A es NR^8 .

La presente invención se refiere también a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^8 es H.

Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que A es CR^9R^{10} .

Una realización particular adicional de la presente invención es compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que es E es NR^{11} .

Una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{11} es H.

También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con fórmula (I) como se describe en

el presente documento, en la que E es CR¹²R¹³.

Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que en el caso de que A sea NR⁹, entonces E será CR¹²R¹³.

5 La presente invención se refiere también a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁹, R¹⁰, R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre H, halógeno y alquilo.

10 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁹ es H o halógeno.

La presente invención se refiere también a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁰ es H o halógeno.

15 También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹² es H, halógeno o alquilo.

20 También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹³ es H, halógeno o alquilo.

Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁰ y R¹³ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un doble enlace.

25 Una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁵ y R¹² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heteroarilo, que está sustituido con R²⁶ y puede estar sustituido adicionalmente con R²⁷ y/o R²⁸, y R⁶ y R¹³ están ausentes.

30 Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁵ y R¹² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un piridinilo sustituido o pirazolilo sustituido, en la que piridinilo sustituido y pirazolilo sustituido están sustituidos con R²⁶ y pueden estar sustituidos adicionalmente con R²⁷ y/o R²⁸, pero R⁶ y R¹³ están ausentes.

35 Una realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁸ y R¹² junto con los átomos de nitrógeno y de carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo que está sustituido con R²⁶ y puede estar sustituido adicionalmente con R²⁷ y/o R²⁸.

40 También una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁸ y R¹² junto con los átomos de nitrógeno y de carbono a los que están unidos forman un azetidino sustituido, pirrolidino sustituido o piperidino sustituido, en la que el azetidino sustituido, pirrolidino sustituido y piperidino sustituido están sustituidos con R²⁶ y pueden estar sustituidos adicionalmente con R²⁷ y/o R²⁸.

45 También una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁹ y R¹¹ junto con los átomos de nitrógeno y de carbono a los que están unidos forman un heterocicloalquilo que está sustituido con R²⁶ y puede estar sustituido adicionalmente con R²⁷ y/o R²⁸.

50 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁹ y R¹¹ junto con los átomos de nitrógeno y de carbono a los que están unidos forman un pirrolidino que está sustituido con R²⁶ y puede estar sustituido adicionalmente con R²⁷ y/o R²⁸.

55 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁹ y R¹² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, en la que el cicloalquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R²⁶ y pueden estar sustituidos adicionalmente con R²⁷ y/o R²⁸, en el que en el caso de que R⁹ y R¹² junto con los átomos de carbono a los que están unidos formen un arilo sustituido o heteroarilo sustituido, entonces R¹⁰ y R¹³ están ausentes.

60 También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁹ y R¹² junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido o heterocicloalquilo sustituido, en la que cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos con R²⁶ y pueden estar sustituidos adicionalmente con R²⁷ y/o R²⁸.

También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe

en el presente documento, en la que R^9 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo que está sustituido con R^{26} y puede estar sustituido adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} .

5 También una realización de la presente invención son compuestos de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^9 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un ciclopropilo sustituido, ciclobutilo sustituido, ciclopentilo sustituido, ciclohexilo sustituido, cicloheptenilo sustituido, biciclo[2.2.2]heptanilo sustituido, biciclo[2.2.2]octanilo sustituido, ciclohexenilo sustituido, biciclo[2.2.2]heptanilo sustituido o biciclo[2.2.2]octenilo sustituido, en la que el ciclopropilo sustituido, ciclobutilo sustituido, ciclopentilo sustituido, ciclohexilo sustituido, cicloheptenilo sustituido, biciclo[2.2.2]heptanilo sustituido, biciclo[2.2.2]octanilo sustituido, ciclohexenilo sustituido, biciclo[2.2.2]heptanilo sustituido y biciclo[2.2.2]-octenilo sustituido están sustituidos con R^{26} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} .

15 Una realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^9 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un ciclopentilo sustituido, ciclohexilo sustituido o biciclo[2.2.2]octanilo sustituido, en la que el ciclopentilo sustituido, ciclohexilo sustituido y biciclo[2.2.2]octanilo sustituido están sustituidos con R^{26} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} .

20 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^9 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un ciclohexilo sustituido con R^{26} y puede estar sustituido adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} .

25 Una realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^9 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un arilo sustituido o heteroarilo sustituido, en la que el arilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{26} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} , y R^{10} y R^{13} están ausentes.

30 Una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^9 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un fenilo sustituido, piridinilo sustituido, pirazolilo sustituido o pirazinilo sustituido, en la que el fenilo sustituido, piridinilo sustituido, pirazolilo sustituido y pirazinilo sustituido están sustituidos con R^{26} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} , y R^{10} y R^{13} estarán ausentes.

35 Una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^9 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un fenilo sustituido o pirazinilo sustituido, en la que el fenilo sustituido y pirazinilo sustituido están sustituidos con R^{26} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} , y R^{10} y R^{13} están ausentes.

40 Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{10} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un ciclopropilo que está sustituido con R^{29} y puede estar sustituido adicionalmente con R^{30} y/o R^{31} .

45 Una realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} y R^{31} se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alcoxi y alcoxialquilo.

50 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{14} , R^{15} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente entre H y alquilo.

Una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{14} , R^{15} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} son H.

55 Una realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{14} y R^{20} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un $-CH_2-$.

También una realización particular de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{16} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi.

60 También una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{16} es H, halógeno o alquilo.

65 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{17} es H, halógeno o alquilo.

Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁷ es H o halógeno.

5 También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁶ y R¹⁷ son halógenos.

10 También una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁶ y R¹⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un ciclopropilo o un oxetanilo.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R²³ es H, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo o alcoxialquilo.

15 Otra realización de la presente invención son compuestos de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R²³ es alquilo, cicloalquilo o haloalquilo.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R²³ es alquilo.

20 Una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R²⁴ es alquilo.

Una realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ y R³¹ son H.

25 Otra realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R²² es alcoxicarbonilo.

30 Una realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que n es 0.

Una realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que n es 1.

35 una realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que m es 1.

Los ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describen en el presente documento se seleccionan entre:

40 ácido 2-(3-fenil-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico;

45 ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;

ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;

50 ácido (Z)-3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-acrílico;

ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;

55 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;

ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopentano-carboxílico;

60 ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;

ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirazin-2-carboxílico;

65 ácido (1RS,3SR)-2,2-dimetil-3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-propanocarboxílico;

ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-

- carboxílico;
- 5 ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- ácido 2-[3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 10 ácido 2-(3-pirimidin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-(3-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-(3-pirimidin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 15 ácido 3-(3-pirimidin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)-pirazin-2-carboxílico;
- ácido (1RS,6SR)-6-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-3-eno-carboxílico;
- 20 ácido 3-(3-pirimidin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoil)-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 25 ácido 2,2,3,3-tetrafluor-N-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il]-succinámico;
- ácido (R)-1-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- 30 ácido 3-[3-(5-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(5-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 35 ácido 2-(5,5-dimetil-3-pirimidin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[5,5-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 40 ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- 45 ácido (1RS,6SR)-6-[6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 2-[6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 50 ácido {1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-il}-acético;
- ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-piperidin-2-carboxílico;
- 55 ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-azetidín-2-carboxílico;
- 60 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- 65 ácido 3-[6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-carboxílico;

- ácido (1SR,2SR)-2-[6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- 5 ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- ácido N-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il]-ftalámico;
- 10 ácido (1RS,6SR)-6-[6-metoxi-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclo-hepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 15 ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 20 ácido N-[6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il]-ftalámico;
- ácido 2-[3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il]-ureido]-nicotínico;
- ácido 4-[3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il]-ureido]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 25 ácido (1RS,6SR)-6-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-3-enocarboxílico;
- 30 ácido 3-[6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido (1SR,2SR)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- 35 ácido 3-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[6-metoxi-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- 40 ácido 3-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclo-hepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido (1SR,2SR)-2-[[3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-espiro[1-benzotiofeno-6,1'-ciclopropan]-2-il]carbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- 45 ácido (S)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (1SR,2SR)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- 50 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 55 ácido 2-[3-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,4,6,6-tetrametil-4,6-dihidro-tieno[2,3-c]furan-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 60 ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
éster *terc*-butílico del ácido 2-[(2-carboxi-ciclopent-1-enocarbonil)-amino]-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxílico ;
- 65 ácido 2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
ácido 3-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-

- eno-2-carboxílico;
- ácido (RS)- {2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-1-il}-acético;
- 5 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 10 ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-6,6-dioxo-4,5,6,7-tetra-hidro-6λ6-tieno[2,3-c]tiopiran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 15 ácido 2-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 20 ácido 3-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 25 ácido 2-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 30 ácido 2-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-espiro[benzo[b]tiofeno-6,3'-oxetano]-2-ilcarbamoil)ciclopent-1-enocarboxílico;
- 35 ácido 3-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-espiro[benzo[b]tiofeno-6,3'-oxetano]-2-ilcarbamoil)biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 40 ácido 2-(3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,7-dihidro-4H-espiro[benzo-[b]tiofeno-6,3'-oxetano]-2-ilcarbamoil)ciclopent-1-enocarboxílico;
- 45 ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- 50 ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- 55 ácido 2-[4,4-dimetil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 60 ácido 2-[3-(4-metil-oxazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 65 ácido 3-[3-(4-metil-oxazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[6,6-dioxo-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-6λ6-tieno[2,3-c]tiopiran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2,2-dimetil-N-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il]-succinámico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 60 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 65 ácido 2-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;

- ácido 3-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 5 ácido (RS)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-enocarboxílico;
- 10 ácido 2-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 15 ácido (RS)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido (RS)-3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 20 ácido 2-[4,4-dimetil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
- ácido 3-[4,4-dimetil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]-oct-2-eno-2-carboxílico;
- 25 ácido 2-[3-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 30 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 35 ácido 3,3-dimetil-4-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-butírico;
- ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-enocarboxílico;
- 40 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 45 ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 50 ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-enocarboxílico;
- ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- 55 ácido 2-[3-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido (+)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 60 ácido (-)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-[3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
- 65 ácido 3-[3-[3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]-oct-2-eno-2-carboxílico;

- éster metílico del ácido (1RS,5SR)-5-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico;
- 5 ácido (1RS,5SR)-5-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[3.1.0]-hexano-1-carboxílico;
- ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- 10 ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- 15 ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- ácido 2-[5-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3-tia-tri-ciclo[5.2.1.0.2.6]deca-2(6),4-dien-4-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 20 ácido 2-{3-[3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil}-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 25 ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 30 ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]-oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 35 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 40 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 45 ácido 2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 50 ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 55 ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 60 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 65 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;

- ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 5 ácido 2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
- 10 ácido 3-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]-oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclo-penta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 15 ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta-[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta-[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 20 ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 25 ácido 3-[6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 30 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 35 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 40 ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 45 ácido 3-[6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 50 ácido 2-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
- ácido 3-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 55 ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- 60 ácido (1RS,2SR)-2-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- 65 ácido (1SR,2SR)-2-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;

- ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- 5 ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1RS,2SR)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- 10 ácido (1SR,2SR)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- 15 ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- ácido (1RS,2SR)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- 20 ácido (1SR,2SR)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 25 Los ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describen en el presente documento se seleccionan entre:
- ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- 30 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[(S)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 35 ácido 2-[(R)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 40 ácido 3-[(S)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 45 ácido 3-[(R)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 50 ácido 2-[(S)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 55 ácido 2-[(R)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 60 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 65 ácido 3-[(S)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;

- ácido 3-[(R)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 5 ácido 3-[6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 10 ácido 3-[(S)-6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 15 ácido 2-[6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 20 ácido 2-[(R)-6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 25 ácido 3-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 30 ácido 3-[(S)-3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 35 ácido 3-[(R)-3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 40 ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 45 ácido 2-[(S)-3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 50 ácido 2-[(R)-3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 55 ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
- 60 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 65 ácido 2-[6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-isonicotínico;
- ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-isonicotínico;
- ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 55 ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 60 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 65 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-fluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-

- carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
- 5 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-fluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 10 ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 15 ácido 3-[6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 20 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 25 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
- 30 ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- 35 ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- 40 ácido 2-[4-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-tia-bi-ciclo[3.2.0]hepta-1(5),3-dien-3-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 45 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 50 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 55 ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- 60 ácido (2R,4S)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico;
- 65 ácido (2R,4R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido 2-[5-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[2,3-b]piran-6-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
- ácido 2-[5-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[2,3-b]piran-6-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 50 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-4,4-dimetil-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 55 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 60 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
- 65 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-hidroxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-hidroxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-bi-ciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;

- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-hidroxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-hex-1-enocarboxílico;
- 5 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-piridin-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-nicotínico;
- 10 ácido (1S,5R)-5-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[3.1.0]-hexano-1-carboxílico;
- ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 15 ácido 2-[3-(6-Cloro-piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo-[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo-[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 20 ácido 2-[6,6-difluor-3-(4-isopropil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[6,6-difluor-3-(4-isopropil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 25 ácido 2-[6,6-difluor-3-(4-isopropil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoil]-nicotínico;
- 30 ácido 2-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-nicotínico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 35 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 40 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metoxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-enocarboxílico;
- 45 ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-nicotínico;
- ácido 2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-nicotínico;
- 50 ácido 2-[(R)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metoxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[(S)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metoxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 55 ácido 5-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxílico;
- 60 ácido 4-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico;
- 65 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-6λ6-tieno[2,3-c]tiopiran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- éster etílico del ácido 2-{2-[(2-carboxi-ciclopent-1-enocarbonil)-amino]-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-3-il}-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 2-[(S)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-fluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 5 ácido 2-[(R)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-fluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 5-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxílico;
- 10 ácido 4-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico;
- 15 ácido 4-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico;
- ácido 5-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxílico;
- 20 ácido (2R)-1-[[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il]carbamoil]pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (2R)-1-[[3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il]carbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- 25 ácido (2R)-1-[[3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]pirrolidin-2-carboxílico;
- 30 ácido (2S)-1-[[3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il]carbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Los ejemplos particulares adicionales de compuestos de fórmula (I) como se describen en el presente documento se seleccionan entre:
- 35 ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 40 ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 45 ácido 3-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 50 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 55 ácido 3-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(4-metil-oxazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 60 ácido 2-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido (+)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 65 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;

ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;

5 ácido 3-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;

ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;

10 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;

15 ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;

ácido 3-[6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;

20 ácido 2-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 También los ejemplos particulares adicionales de compuestos de fórmula (I) como se describen en el presente documento se seleccionan entre:

ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;

30 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;

35 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-fluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;

ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico;

40 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;

ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-nicotínico;

45 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;

ácido 5-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxílico;

50 ácido 4-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico;

55 ácido 4-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico;

ácido 5-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxílico;

60 ácido (2R)-1-[[3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il]carbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico;

ácido (2R)-1-[[3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]pirrolidin-2-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65 Son un objeto de la invención, los procesos para la fabricación de compuestos de fórmula (I) como se describen en

el presente documento.

La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo por rutas sintéticas sucesivas o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los esquemas generales siguientes. Los conocimientos requeridos para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidos para las personas expertas en la materia. En caso de que durante la reacción se produzca una mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros, estos enantiómeros o diastereoisómeros podrán separarse por métodos descritos en el presente documento o conocidos para la persona experta en la materia, tal como p.ej. cromatografía quiral o cristalización. En el caso de que uno de los materiales de partida o compuestos de la fórmula (I) contengan uno o más grupos funcionales que no sean estables o que sean reactivos en las condiciones de uno o varios pasos de la reacción, se podrán introducir grupos protectores apropiados antes de aplicar el paso crítico, dicha introducción se realiza con arreglo a métodos ya conocidos de la técnica. Tales grupos protectores pueden retirarse en un paso posterior de la síntesis usando métodos estándar descritos en la bibliografía técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados dados en el presente documento.

En el texto presente se usan las abreviaturas siguientes.

AcCl = cloruro de acetilo, *tert*-BuOH = alcohol *tert*-butilico, CDI = *N,N'*-carbonildiimidazol, CHCl₃ = cloroformo, CH₂Cl₂ = diclorometano, CH₃CN = acetonitrilo, CsCO₃ = carbonato de cesio, DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, DCC = *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, DIPEA = diisopropiletilamina (base de Huenig), DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMA = *N,N*-dimetilacetamida, DME = 1,2-dimetoxietano, DMF = *N,N*-dimetil-formamida, DMSO = sulfóxido de dimetilo, EDCI = clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, IEN = ionización de electroespray, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Et₂O = éter de dietilo, h = hora(s), HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetra-metiluronio, HCl = ácido clorhídrico, H₂O = agua, HOBT = 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol, HPLC = cromatografía de líquidos de alta eficacia, K₂CO₃ = carbonato potásico, KF = fluoruro potásico, KHCO₃ = bicarbonato potásico, LiOH = hidróxido de litio, MeOH = metanol, MgSO₄ = sulfato magnésico, min. = minuto(s), MPLC = cromatografía de líquidos de media presión, EM = espectro de masas, reactivo de Mukaiyama = yoduro de 2-cloro- o 2-bromo-1-metilpiridinio, Na₂SO₄ = sulfato sódico, NaClO₂ = clorito sódico; NaH = hidruro sódico, NaHCO₃ = bicarbonato sódico, NaH₂PO₄ = dihidrogenofosfato sódico, NaOH = hidróxido sódico, NaOMe = sodio metóxido, NEt₃ = trietilamina, NH₄Cl = cloruro amónico, NH₄OAc = acetato amónico, Pd(Ph₃P)₄ = *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0), TA = TA = temperatura ambiente, TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio, TBTU = tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, THF = tetrahidrofurano, TBME = éter de metilo y *tert*-butilo, TFA = ácido trifluoroacético, CCF = cromatografía de capa fina.

Los compuestos de la fórmula general IA, en la que R⁴ es H, R⁷ es alquilo o cicloalquilo, A es CR⁹R¹⁰, E es CR¹²R¹³ y n es cero, de la IB, en la que R⁴ es alquilo, R⁷ es alquilo o cicloalquilo, A es CR⁹R¹⁰, E es CR¹²R¹³ y n es cero, de la IC, en la que R⁴ y R⁷ son H, A es CR⁹R¹⁰, E es CR¹²R¹³ y n es cero y de la ID, en la que R⁴ es alquilo, R⁷ es H, A es CR⁹R¹⁰, E es CR¹²R¹³ y n es cero pueden prepararse por ejemplo como se indican en el Esquema 1.

La acilación de los 2-aminotiofenos II (productos comerciales o preparados de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía técnica o descritos en los Esquemas 4 - 6) con monoésteres de ácidos dicarboxílicos 1, productos comerciales o preparados de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía técnica, se obtienen los compuestos IA y IB, respectivamente (paso a). Los acoplamiento amídicos de este tipo se han descrito ampliamente en la bibliografía técnica y pueden lograrse por el uso de reactivos de acoplamiento, p.ej. CDI, DCC, HATU, HOBT, TBTU o el reactivo de Mukaiyama, en un disolvente adecuado, p.ej. DMF, DMA, CH₂Cl₂ o dioxano, opcionalmente en presencia de una base (p.ej. NEt₃, DIPEA (base de Huenig) o DMAP). Como alternativa, los ácidos carboxílicos 1 pueden convertirse en sus cloruros de ácido por tratamiento con p.ej. cloruro de tionilo, tal cual u opcionalmente en un disolvente de tipo CH₂Cl₂. Por reacción del cloruro de ácido con los 2-aminotiofenos II en un disolvente apropiado, por ejemplo CH₂Cl₂ o DMF, y una base, p.ej. NEt₃, la base de Huenig, piridina, DMAP o bis(trimetilsilil)amida de litio, a temperaturas comprendidas entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente o mezcla de disolventes se obtienen los compuestos IA y IB, respectivamente (paso a).

Como alternativa, los compuestos IB pueden prepararse por alquilación de compuestos IA con compuestos del tipo R⁴X, en el que X es un grupo saliente adecuado, por ejemplo cloro, bromo, yodo, -OSO₂alquilo (p.ej. mesilato (metanosulfonato), -OSO₂fluoralquilo (p.ej. triflato (trifluorometanosulfonato) u -OSO₂arilo (p.ej. tosilato (p-toluenosulfonato), usando una base idónea en un disolvente apropiado (p.ej. hidruro sódico en DMF), a una temperatura entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente (paso b).

Por acilación de los 2-aminotiofenos II con anhídridos de ácidos carboxílicos 2 (productos comerciales o compuestos accesibles por métodos ya conocidos de química orgánica) en disolventes apropiados (p.ej. Et₂O, THF, dioxano, DMF o CH₃CN) se obtienen los compuestos IC y ID. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo la NEt₃, la base de Huenig, DMAP, DBU o bis(trimetil-silil)amida de litio (paso c).

Los compuestos IC pueden prepararse también a partir de compuestos IA (paso d) en los casos, en los que el sustituyente R⁷ de los compuestos de la fórmula IA sea un grupo alquilo eliminable. Por escisión del grupo funcional

éster del IA en medio básico (p.ej. los ésteres de metilo o etilo con hidróxido de litio o sódico en disolventes polares, tal como metanol, H₂O o THF o mezclas de dichos disolventes) o ácido (p.ej. un éster de *tert*-butilo usando ácido clorhídrico concentrado en tetrahidrofurano o ácido fórmico en un disolvente apropiado, por ejemplo alcoholes de tipo isopropanol) se obtienen los compuestos IC (paso d). Los ésteres adicionales incluyen, pero no se limitan a, p.ej. los ésteres de alilo o bencilo que pueden escindir-se por métodos conocidos por los expertos en la materia.

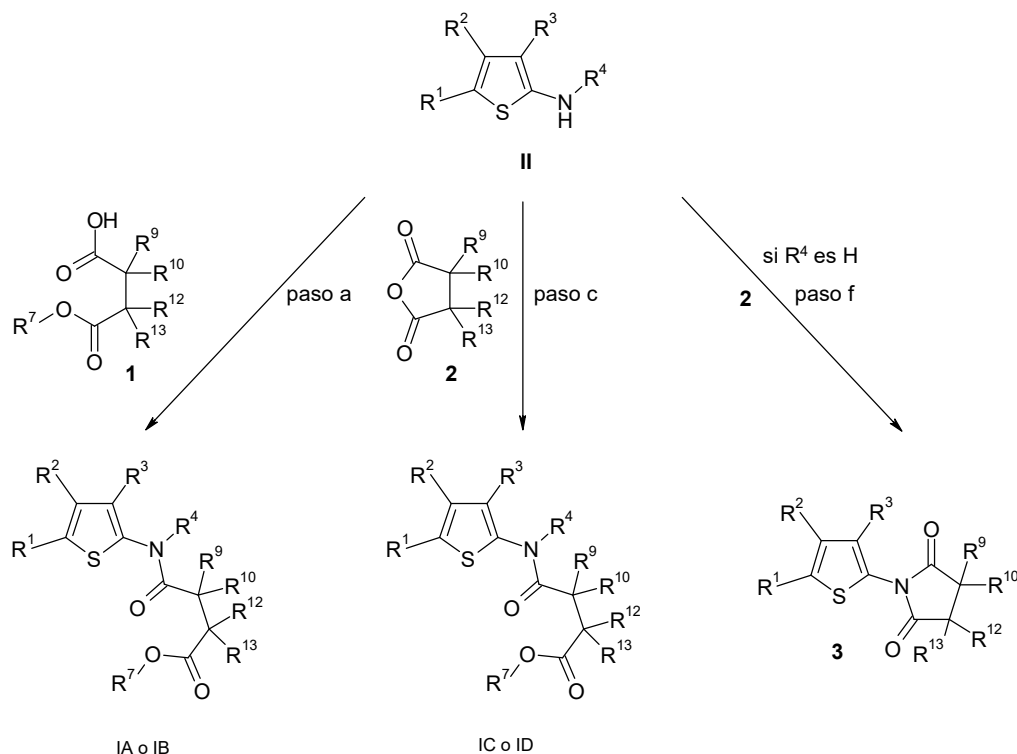
Los compuestos IB pueden prepararse también a partir de compuestos ID a través de alquilación de ID con compuestos R⁷X, en los que X es un grupo saliente adecuado, por ejemplo cloro, bromo, yodo, -OSO₂alquilo (p.ej. mesilato (metanosulfonato), -OSO₂fluoralquilo (p.ej. triflato (trifluorometanosulfonato) u -OSO₂arilo (p.ej. tosilato (p-toluenosulfonato) empleando una base idónea en un disolvente apropiado (p.ej. hidruro sódico en DMF), a una temperatura entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente (paso e).

Los compuestos IC pueden prepararse también a partir de intermedios 3 por escisión de la imida aplicando procedimientos descritos en la bibliografía técnica (p.ej. L. Aurelio y col., J. Med. Chem. 53(18), 6550-6559, 2010), por ejemplo usando una base y disolvente apropiados, tal como NaOH en THF o H₂O y EtOH (paso g).

Los compuestos ID pueden prepararse también a partir de compuestos IB en los casos, en los que el sustituyente R⁷ de los compuestos de la fórmula IB sea un grupo alquilo escindible, usando los métodos descritos anteriormente (paso h).

Los intermedios 3 pueden obtenerse a su vez por acilación de los 2-aminotiofenos II, en los que R⁴ es hidrógeno, por acilación con anhídridos de ácidos carboxílicos 2 en las condiciones descritas anteriormente (paso f).

Esquema 1



Una síntesis alternativa de los compuestos IA - ID se muestra en el Esquema 2. Los expertos en química orgánica observarán que las transformaciones solamente son aplicables a aquellos compuestos que llevan sustituyentes, en particular R⁷, que son estables y no reactivos en las condiciones aplicadas en la reacción.

Por reacción de Gewald usando α -cianoésteres 4, en los que R^a es un grupo alquilo escindible, p.ej. un grupo metilo, etilo o *terc*-butilo, cetonas cíclicas 5 y azufre elemental, en presencia de una base, tal como morfolina, en un disolvente adecuado por ejemplo EtOH, se obtienen los intermedios tiofeno 6 (paso a).

- 5 Por protección de la funcionalidad amina con un grupo protector idóneo, tal como un grupo acetilo y la posterior escisión del éster aplicando métodos conocidos en la materia y como se describen en la bibliografía técnica (p.ej. Y. Huang y col., Chem. Biol. Drug Des. 76, 116-129, 2010) se obtienen los intermedios ácidos 7 (pasos b, c).

- 10 Los intermedios 7 pueden descarboxilarse de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía técnica (p. ej. K. Gewald y col., Z. Chem. 7(5), 186-187, 1967; H. Luetjens y col., J. Med. Chem. 46(10), 1870-1877, 2003; S. Takada, J. Med. Chem. 31(9), 1738-1745, 1988; WO 2005044008), por ejemplo usando cobre y quinolina a temperaturas elevadas para dar los intermedios 8 (paso d).

- 15 Por retirada del grupo protector en 8 aplicando métodos conocidos para los expertos en la materia y como se describen en la bibliografía se producen los 2-amino-tiofenos 9 (paso e).

- 20 Por acilación de intermedios 9 con monoésteres de ácidos dicarboxílicos 1, productos comerciales o preparados de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía técnica, usando las condiciones descritas en el Esquema 1 se obtienen los intermedios 10 (paso f).

- Por yodación de intermedios 10 usando los procedimientos de la bibliografía técnica (p.ej. WO 2005/044008), por ejemplo usando yodo en THF o monocloruro de yodo en ácido acético se producen los intermedios 11 (paso g).

- 25 Por reacciones de acoplamiento cruzado del compuesto 11 p.ej. con reactivos orgánicos de boro, de estaño o de cinc R^3M se obtienen los compuestos IA (paso h). Las reacciones de este tipo se describen ampliamente en la bibliografía técnica (p.ej. N. Miyaura (coord.), "Cross-coupling reactions: A practical guide", Curr. Topics Chem. 219). Por ejemplo, por reacción del compuesto 11 con ácidos aril- o heteroaril-borónicos (sustituidos) $R^3-B(OH)_2$ o ésteres borónicos $R^3-B(OR')_2$ (p.ej. el éster de pinacol o de trimetilenglicol, productos comerciales o preparados usando procedimientos descritos en la bibliografía técnica, por ejemplo en "Boronic acids - Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine" de Dennis G. Hall (coord.), 1ª edición, 2005, John Wiley & Sons, Nueva York) usando un catalizador adecuado (p.ej. un aducto de dicloro[1,1-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]paladio(II) y CH_2Cl_2 , *tetraquis*(trifenil-fosfina)paladio(0) o acetato de paladio (II) con trifenilfosfina) en un disolvente apropiado (p.ej. dioxano, DME, H_2O , tolueno, DMF o mezclas de los mismos) y una base adecuada (p.ej. Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, KF, carbonato potásico o NEt_3), a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes se obtienen los compuestos IA (paso h). Las reacciones de Suzuki de este tipo se describen ampliamente en la bibliografía técnica (p.ej. A. Suzuki, N. Miyaura, Chem. Rev. 95, 2457-2483, 1979; A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 576, 147-168, 1999; V. Polshettiwar y col., Chem. Sus. Chem. 3, 502-522, 2010) y son bien conocidas para los expertos en la materia. Como alternativa pueden usarse los trifluorboratos de arilo o heteroarilo R^3BF_3K para la reacción de acoplamiento cruzado aplicando un catalizador de paladio, por ejemplo el *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio(0), acetato de paladio(II) o un aducto de dicloro-[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio(II) y CH_2Cl_2 , en presencia de una base adecuada, por ejemplo carbonato de cesio o fosfato potásico, en disolventes de tipo tolueno, THF, dioxano, H_2O o mezclas de los mismos, a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

- 45 Los compuestos IA pueden sintetizarse también por reacción del compuesto 11 con reactivos de aril- o heteroaril-estaño (sustituidos) R^3-SnR_3 (R = p.ej. Me o n-Bu; que son productos comerciales o preparados de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía técnica), en presencia de un catalizador adecuado (p.ej. *tetraquis*(trifenilfosfina)-paladio(0), cloruro de bencilbis(trifenil-fosfina)-paladio(II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) o un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio(II) y CH_2Cl_2), en un disolvente apropiado (p.ej. THF, dioxano, DMF o HMPA o mezclas de los mismos), a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes, opcionalmente en presencia de cloruro de litio. Los acoplamientos de Stille de este tipo se describen ampliamente en la bibliografía técnica (p.ej. J.K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 25, 508-524, 1986) y son bien conocidos para los expertos en la materia (paso h).

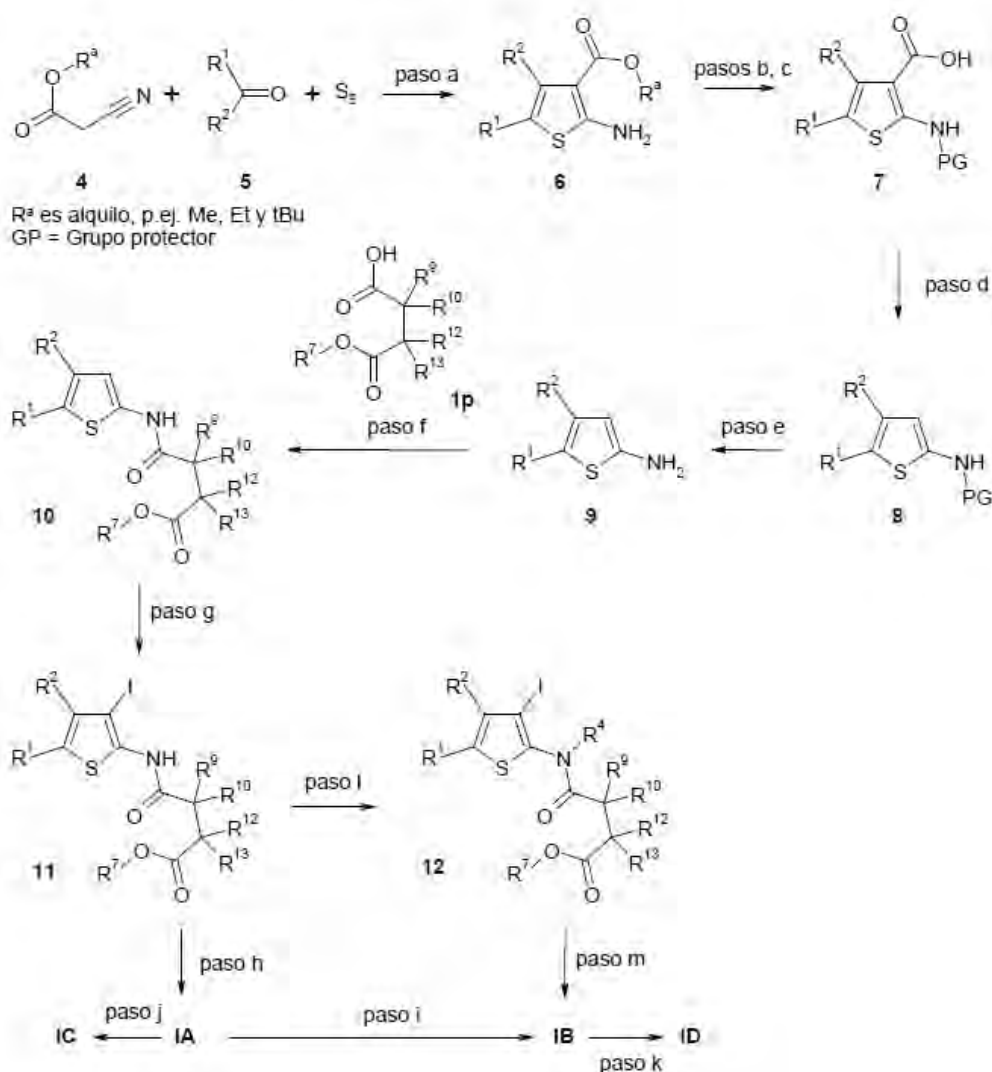
- 55 Como alternativa pueden sintetizarse los compuestos IA por reacción de los compuestos 11 con haluros de aril- o heteroaril-cinc (sustituidos) R^3-ZnX (X = Cl, Br o I) (que son productos comerciales o sintetizarse por métodos descritos en la bibliografía técnica), usando un catalizador de níquel (p.ej. *tetraquis*(trifenil-fosfina)níquel (0)) o un catalizador de paladio (p.ej. *tetraquis*(trifenil-fosfina)paladio(0)), en un disolvente apropiado por ejemplo THF o DMA, en un intervalo de temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. Los acoplamientos de Negishi de este tipo se describen ampliamente en la bibliografía técnica (p.ej. "Name Reactions for Homologations", parte I: reacción de condensación de Negishi, Li, J.J., Corey, E.J., coord.; Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 70-99, 2009; G. Organ, Eur. J. Org. Chem. 4343-4354, 2010) y son bien conocidos para los expertos en la materia (paso h).

- 65 Los compuestos IA después pueden convertirse adicionalmente en compuestos IB - ID como se describe en el Esquema 1 (pasos i, j, k).

Los compuestos IB pueden prepararse también por reacciones de acoplamiento cruzado de intermedios 12 con reactivos orgánicos de boro, estaño o cinc R^3M , usando las condiciones de acoplamiento descritas anteriormente (paso m).

5 Los intermedios 12 están disponibles, por ejemplo por alquilación de intermedios 11 con un agente alquilante R^4-X , en el que X significa un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, yodo, $-OSO_2$ alquilo (p.ej. mesilato (metanosulfonato), $-OSO_2$ fluoralquilo (p.ej. triflato (trifluorometanosulfonato) o $-OSO_2$ arilo (p.ej. tosilato (p-toluenosulfonato), usando una base apropiada, p.ej. hidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como THF o
10 DMF (paso l).

Esquema 2



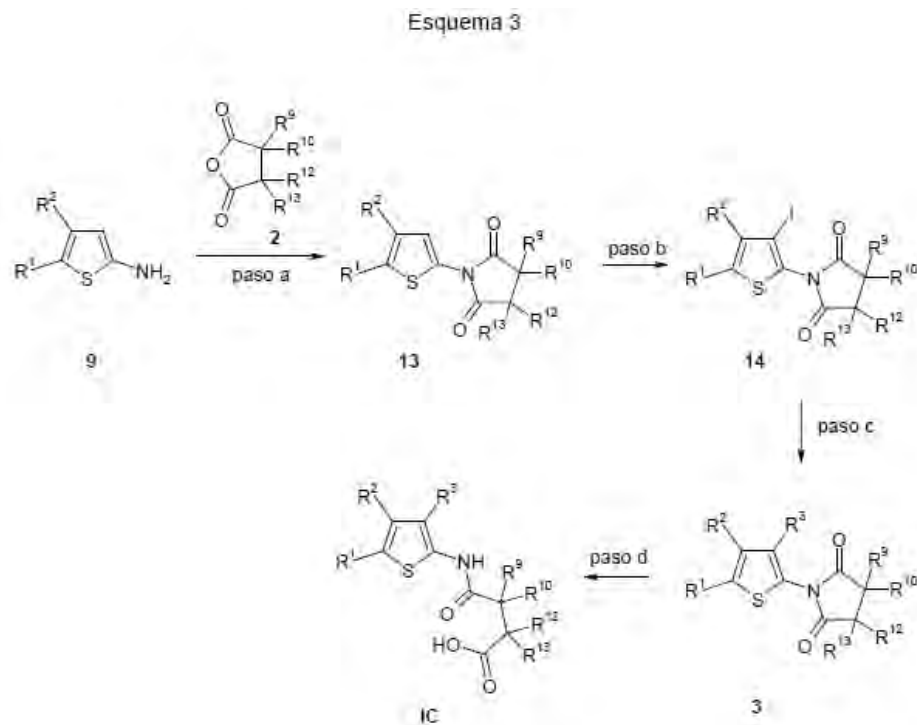
Una síntesis alternativa de los compuestos IC a partir de los intermedios 9 se muestra en el Esquema 3.

15 Por acilación de los intermedios 2-amino-tiéfeno 9, preparados como se describe en el Esquema 2, con anhídridos de ácidos carboxílicos 2 (que son productos comerciales o accesibles por métodos descritos en las referencias o por métodos conocidos en la técnica) en disolventes apropiados (p.ej. Et_2O , THF, dioxano, DMF o CH_3CN) se obtienen los intermedios 13. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada, tal como la NEt_3 , la base de Huenig, DMAP, DBU o bis(trimetil-silil)amida de litio (paso a).
20

Por yodación de los intermedios 13 de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía técnica (p.ej. WO 2005/044008), por ejemplo usando yodo en THF o monoclorigo de yodo en ácido acético, se producen los intermedios 14 (paso b).
25

Por reacciones de acoplamiento cruzado de los intermedios 14 con reactivos orgánicos de boro, de estaño o de cinc R^3M , usando las condiciones de acoplamiento descritas en el Esquema 2 se obtienen los intermedios 3 (paso c), que pueden convertirse adicionalmente en los compuestos IC usando las condiciones de acoplamiento descritas en el Esquema 1.

5



Un ejemplo de síntesis de los 2-aminotiofenos IIa, en los que R^4 es H, de los IIb, en los que R^4 es metilo y de los IIc, en los que R^4 es alquilo o cicloalquilo, se muestra en el Esquema 4.

10

Las síntesis de los 2-aminotiofenos sustituidos IIa se describen ampliamente en la bibliografía técnica. En particular, la reacción de Gewald, una condensación multicomponente en un solo reactor entre un compuesto α -metileno-carbonilo (cetona o aldehído cíclicos o acíclicos), azufre elemental, una base (p.ej. NEt_3 , morfolina) y un nitrilo α -activado (p.ej. α -cianoésteres que conducen a compuestos en los que R^3 es un grupo éster, los malonitrilos que conducen a compuestos en los que R^3 es ciano o los aril- o heteroarilacetoneitrilos que conducen a compuestos en los que R^3 es arilo o heteroarilo) se aplica a menudo para la síntesis de 2-amino-tiofenos poli-sustituidos (p.ej. K. Gewald y col., *Angew. Chem.* 73(3), 114-114, 1961; K. Gewald y col., *Chem. Ber.* 98, 3571-3577, 1965; K. Gewald y col., *Monatsh. Chem.* 119, 985-992, 1988; H. Zhang y col., *Synthesis* 18, 3055-3059, 2004; M. Sridhar y col., *Tetrahedron Lett.* 48(18), 3171-3172, 2007; Z. Puterová y col., *Arkivoc* 209-246, 2010(i); T. Wang y col., *Synlett* 1351-1354, 2010; DE-2627935; WO 2005/044008; WO 2009/033581).

15

20

Por la reacción de Gewald, como se ha descrito anteriormente, usando acetonitrilos apropiadamente sustituidos que son productos comerciales 16, cetonas cíclicas 5 y azufre elemental, en presencia de una base por ejemplo morfolina, se producen los 2-aminotiofenos IIa (paso a).

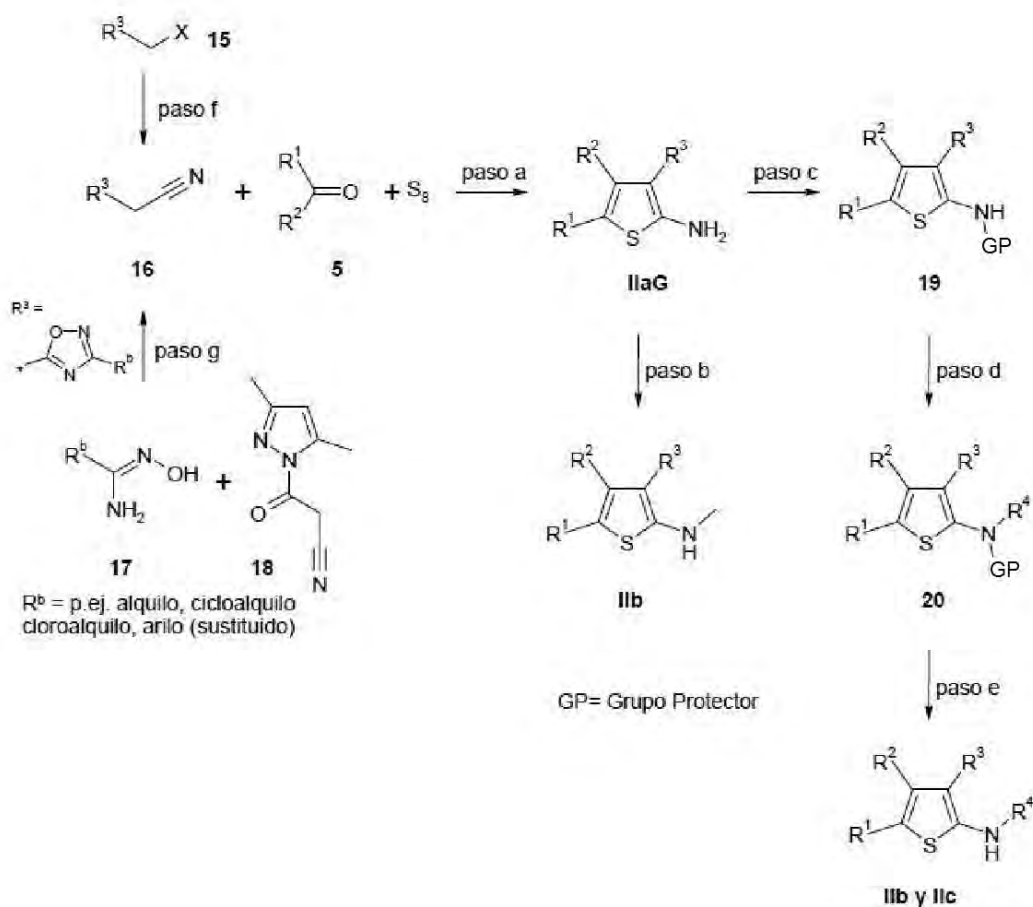
25

En los casos, en los que los derivados acetonitrilo 16 no están disponibles en el mercado, pueden prepararse a partir de compuestos 15, en los que X sea un grupo saliente adecuado, por ejemplo cloro, bromo, $-OSO_2$ -alquilo (p.ej. mesilato (metanosulfonato), $-OSO_2$ fluoralquilo (p.ej. triflato (trifluorometanosulfonato) o $-OSO_2$ arilo (p.ej. tosilato (p-toluenosulfonato), por sustitución nucleófila con cianuro sódico o potásico, en un disolvente apropiado del tipo DMSO o DMF, a una temperatura entre $0^\circ C$ y la temperatura de ebullición del disolvente (paso f). Los expertos en la materia conocen las reacciones de este tipo, que se han descrito en la bibliografía técnica (p.ej. M. Katkevics; *Synlett* 17, 2525-2528, 2011; R. Gomez y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21(24), 7344-7350, 2011; F. Fache y col., *Eur. J. Org. Chem.* 30, 6039-6055, 2011; US-2012/0015999). En el caso de que R^3 sea un anillo de 1,2,4-oxadiazol, que lleve p.ej. un sustituyente alquilo, cicloalquilo, cloroalquilo o arilo opcionalmente sustituido en la posición 3 (R^b), los derivados 16 acetonitrilo pueden prepararse a partir de las amidoximas 17 (que están disponibles en el mercado o pueden prepararse por ejemplo por reacción de alquil-, cicloalquil-, cloroalquil- o aril-nitrilos con hidroxilamina de modo similar a los procedimientos de la bibliografía técnica, p.ej. WO 2005/082859; WO 2005/0076347; WO 2008/093960) y del 1-cianoacetil-3,5-dimetilpirazol 18, que es un producto comercial, con arreglo a los procedimientos de la bibliografía técnica (p.ej. I. O. Zhuravel y col., *Synthetic Commun.* 38(21), 3778-3784, 2008; A. V. Borisov y col., *J. Comb. Chem.* 11(6), 1023-1029, 2009) (paso g).

40

- Por alquilación de 2-aminotiofenos IIa con yoduro de metilo o sulfato de dimetilo usando una base adecuada en un disolvente, por ejemplo carbonato potásico (opcionalmente en presencia de yoduro potásico) en CH₃CN o CsCO₃ en DMF, se obtienen los compuestos IIb, en los que R⁴ es un grupo metilo (paso b). La irradiación de microondas puede aplicarse para acelerar la reacción. Como alternativa se pueden convertir los compuestos IIa en los compuestos IIb por reacción de IIa con ortoformiato de trietilo y posterior reducción del intermedio etoximetilnamino-tiofeno resultante con un agente reductor adecuado, p.ej. el NaBH₄ en un disolvente apropiado por ejemplo EtOH. Las reacciones de ambos tipos se describen en la bibliografía técnica (p.ej. WO 2008/154221; WO 2011/100838; I.C. Gonzalez y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 14(15), 4037-4043, 2004) y son bien conocidas por los expertos en la materia (paso b).
- Los 2-aminotiofenos IIb y IIc pueden prepararse a partir de IIa, por ejemplo en primer lugar protegiendo la función amina de IIa con un grupo protector adecuado, tal como un grupo acetilo o un grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc), por métodos conocidos en la técnica y como se describen en la bibliografía técnica para dar los intermedios 19 (paso c).
- Por alquilación de los intermedios 19 con un agente alquilante R⁴-X, en el que X significa un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, yodo, -OSO₂alquilo (p.ej. mesilato (metanosulfonato), -OSO₂fluoralquilo (p.ej. triflato (trifluorometanosulfonato) o -OSO₂arilo (p.ej. tosilato (p-toluenosulfonato), usando una base apropiada, p.ej. hidruro sódico, en un disolvente apropiado del tipo THF o DMF, se obtienen los intermedios 20 (paso d).
- Por retirada del grupo protector de intermedios 20 aplicando métodos conocidos para los expertos en la materia y como se describen en la bibliografía técnica se obtienen los 2-aminotiofenos IIb y IIc, respectivamente. Las reacciones de este tipo también se han publicado en la bibliografía técnica (p.ej. WO 2005/044008; P.J. Scammels y col., Org. Biomol. Chem. 9(13), 4886-4902, 2011) (paso e).

Esquema 4



Como alternativa, los 2-aminotiofenos IIa-IIc pueden prepararse también a partir de los intermedios 8 de acuerdo con el Esquema 5.

Por yodación de los intermedios 8 de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía técnica (p.ej. WO 2005/044008), por ejemplo usando yodo en THF o monoclóruo de yodo en ácido acético, se producen los intermedios 21 (paso a).

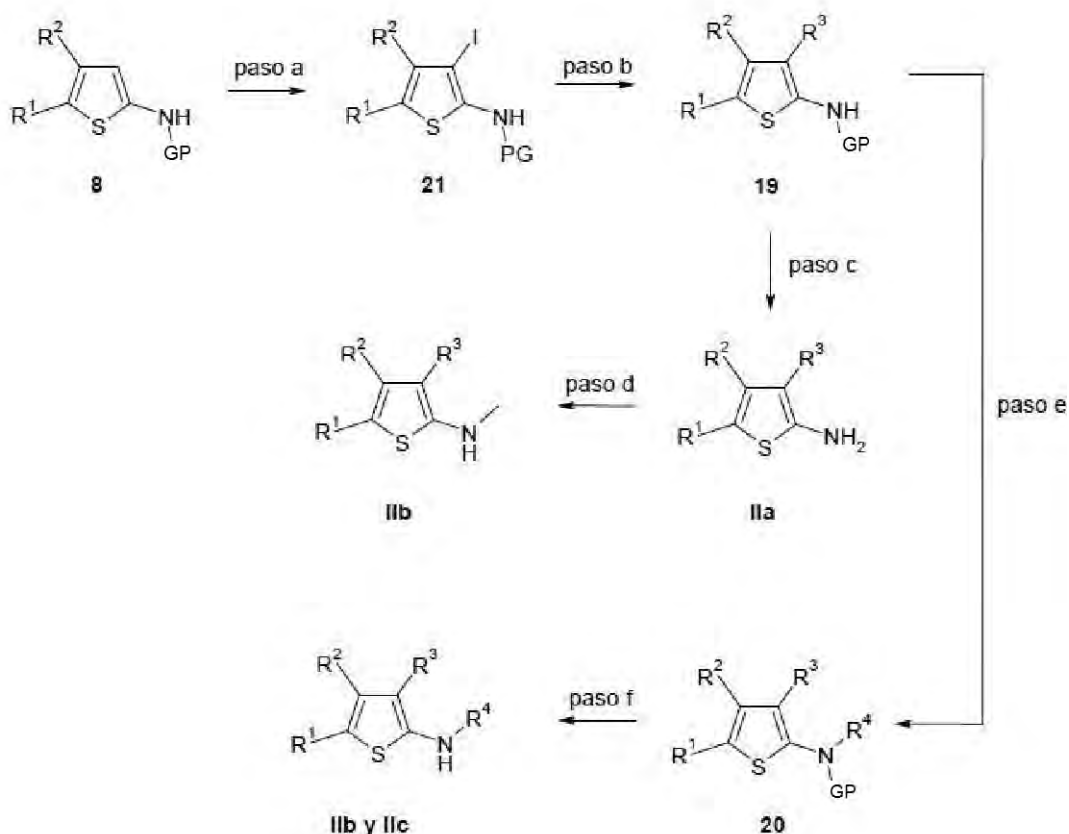
Por reacciones de acoplamiento cruzado de intermedios 21 con reactivos orgánicos de boro, de estaño o de cinc R^3M , usando las condiciones de acoplamiento descritas en el Esquema 2, se obtienen los intermedios 19 (paso b).

Por retirada del grupo protector del compuesto 19 aplicando métodos conocidos para los expertos en la materia se producen los 2-aminotiofenos IIa (paso c), que pueden convertirse adicionalmente en los compuestos IIb de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 4 (paso d).

Los intermedios 19 pueden transformarse en los intermedios 20 por reacción con un agente alquilante R^4-X , en el que X significa un grupo saliente adecuado, por ejemplo cloro, bromo, yodo, $-OSO_2$ alquilo (p.ej. mesilato (metanosulfonato), $-OSO_2$ fluoralquilo (p.ej. triflato (trifluorometanosulfonato) o $-OSO_2$ arilo (p.ej. tosilato (p-toluenosulfonato), usando una base idónea, p.ej. hidruo sódico, en un disolvente adecuado, tal como. THF o DMF (paso e).

Por retirada del grupo protector de los intermedios 20 aplicando métodos conocidos para los expertos en la materia y como se describen en la bibliografía técnica se obtienen los 2-aminotiofenos IIb y IIc, respectivamente.

Esquema 5



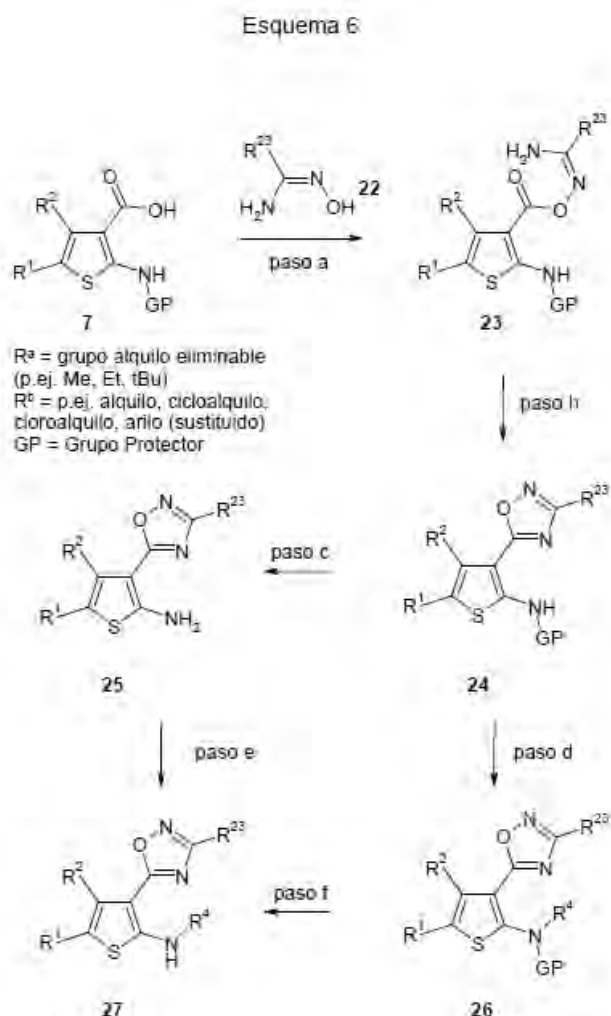
Los 2-aminotiofenos, en los que R^3 es heterocicloalquilo o heteroarilo, que pueden generarse a partir de los compuestos precursores de síntesis de tipo ácido arilcarboxílico, pueden obtenerse a partir de intermedios ácido tiofenocarboxílico, por ejemplo los compuestos 7, que a su vez pueden sintetizarse por ejemplo por los métodos descritos en el esquema 2. La síntesis de sistemas de anillo heterocíclico a partir de ácidos carboxílicos se describe ampliamente en la bibliografía técnica y son bien conocidas por los expertos en la materia. En el esquema 6 se representa un ejemplo, en el que R^3 es un anillo 1,2,4-oxadiazol sustituido en posición 3.

5 Por reacción del compuesto 7 con N-hidroxicarboximido-amidas sustituidas 22 (disponibles en el mercado o preparadas por ejemplo por reacción de nitrilos del tipo $R^{23}CN$ con hidroxilamina de modo similar a los procedimientos de la bibliografía técnica, p.ej. WO 2005/082859; WO 2005/0076347; WO 2008/093960) aplicando condiciones estándar de acoplamiento usando por ejemplo EDCI junto con HOBT o HATU en un disolvente apropiado, por ejemplo DMF (paso a) y ciclación de los intermedios resultantes 23 usando por ejemplo TBAF en THF, se obtienen intermedios 24 (paso b).

10 Por escisión del grupo protector de los intermedios 24 usando métodos conocidos de la bibliografía técnica por los expertos en la materia, se producen los intermedios 25 (paso c).

15 Por alquilación de los intermedios 24 por reacción con un agente alquilante R^4-X , en el que X significa un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, yodo, $-OSO_2$ alquilo (p.ej. mesilato (metanosulfonato), $-OSO_2$ fluor-alquilo (p.ej. triflato (trifluorometanosulfonato) o $-OSO_2$ -arilo (p.ej. tosilato (p-toluenosulfonato) usando una base idónea, p.ej. hidruro sódico, en un disolvente apropiado, tal como tipo THF o DMF, se producen los intermedios 26 (paso d).

20 Los intermedios 27 pueden prepararse a partir de los intermedios 26 a través de la retirada del grupo protector usando procedimientos de la bibliografía técnica (paso f). Como alternativa, por alquilación de los intermedios 25 usando los métodos descritos por ejemplo en el Esquema 4 se obtienen los intermedios 27 (paso e).

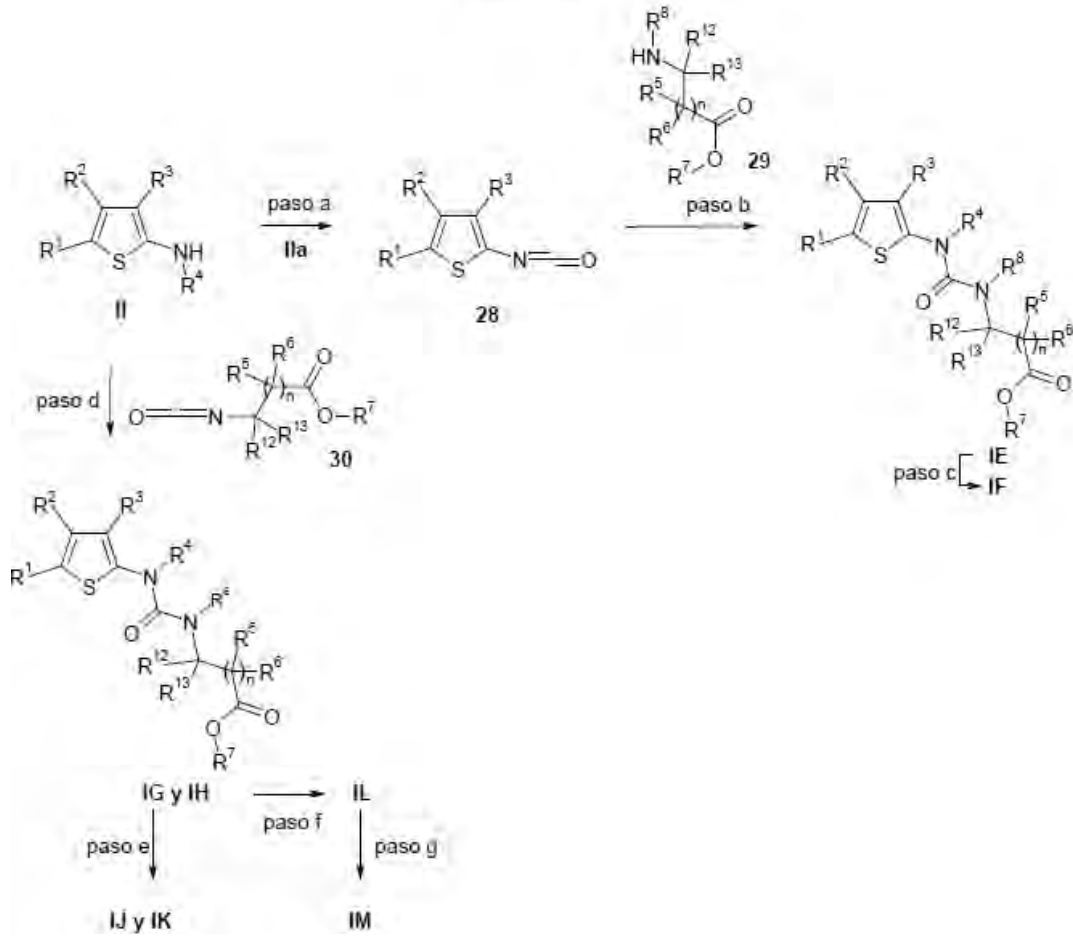


25 Los compuestos de la fórmula general I, en la que A es NR^8 , E es $CR^{12}R^{13}$ y n es cero o 1, pueden prepararse por ejemplo con arreglo al Esquema 7. En concreto, los compuestos de la fórmula IE, en la que R^4 es H y R^7 es alquilo o cicloalquilo, de la IF, en la que R^4 y R^7 son H, de la IG, en la que R^4 es H, R^7 es alquilo o cicloalquilo y R^8 es H, de la IH, en la que R^4 es alquilo, R^7 es alquilo o cicloalquilo y R^8 es H, de la IJ, en la que R^4 , R^7 y R^8 son H, de la IK, en la que R^4 es alquilo y R^7 y R^8 son H, de la IL, en la que R^4 es H o alquilo, R^7 es alquilo o cicloalquilo y R^8 es alquilo, y de la IM, en la que R^4 y R^7 son H y R^8 es alquilo.

30 El grupo amino de los 2-aminotiofenos IIa, en los que R^4 es H, puede convertirse en un grupo funcional isocianato

- 5 por ejemplo haciendo reaccionar el IIa con fosgeno o un equivalente del mismo (p.ej. cloroformiato de triclorometilo ("difosgeno") o carbonato de bis(triclorometilo) ("trifosgeno")), en un disolvente apropiado del tipo THF o CH₂Cl₂, opcionalmente en presencia de una base del tipo piridina o NEt₃ para dar los intermedios 28 (paso a). Las transformaciones de este tipo son bien conocidas en la técnica y se describen ampliamente en la bibliografía técnica (p.ej. G.N. Anilkumar y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 21(18), 5336-5341, 2011; DE-3529247; WO 2011/140527; WO 2011/123937).
- 10 Por reacción de los isocianatos 28 con α- o β-aminoácidos debidamente sustituidos (R⁷ es H) o ésteres (R⁷ es alquilo o cicloalquilo) 29 (n es cero y 1, disponibles en el mercado o sintetizados por métodos conocidos en la técnica), en un disolvente apropiado del tipo tolueno, DMF o CH₂Cl₂, opcionalmente en presencia de una base adecuada por ejemplo la NEt₃ o la base de Huenig, se obtienen los compuestos IE y IF, respectivamente (paso b). La adición de aminas primarias o secundarias a los isocianatos se describe en la bibliografía técnica (p.ej. W.J. McClellan y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 21(18), 5620-5624, 2011; J. Regan y col., J. Med. Chem. 45(14), 2994-3008, 2002; US-4314842; WO 2006/067385) y son bien conocidos para los expertos en la materia.
- 15 Como alternativa se pueden sintetizar los compuestos IF a partir de los compuestos IE en los casos, en los que el sustituyente R⁷ de los compuestos de la fórmula IE sea un grupo alquilo eliminable, aplicando los métodos descritos en el esquema 1 (paso c).
- 20 Los 2-aminotiofenos II pueden hacerse reaccionar con isocianatos 30 (disponibles en el mercado o sintetizados por métodos conocidos de la técnica), en un disolvente apropiado del tipo tolueno, DMF o CH₂Cl₂, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como la NEt₃ o la base de Huenig para dar los compuestos IG y IH, respectivamente (paso d).
- 25 Si el R⁷ de los compuestos IG y IH es un grupo éster escindible, podrá escindirse aplicando procedimientos conocidos en la técnica y como se publican para producir los compuestos IJ y IK, respectivamente (paso e).
- 30 Los compuestos IL pueden sintetizarse por alquilación de los compuestos IH con compuestos del tipo R⁸X, en los que X es un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, yodo, -OSO₂alquilo (p.ej. mesilato (metanosulfonato), -OSO₂-fluoralquilo (p.ej. triflato (trifluorometanosulfonato) o -OSO₂arilo (p.ej. tosilato (p-toluenosulfonato), usando una base adecuada en un disolvente apropiado (p.ej. hidruro sódico en DMF), a una temperatura entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente (paso f).
- 35 Si el R⁷ de los compuestos IL es un grupo éster escindible, podrá escindirse aplicando procedimientos conocidos para los expertos en la materia y como se describen en la bibliografía técnica para dar los compuestos IM (paso g).

Esquema 7

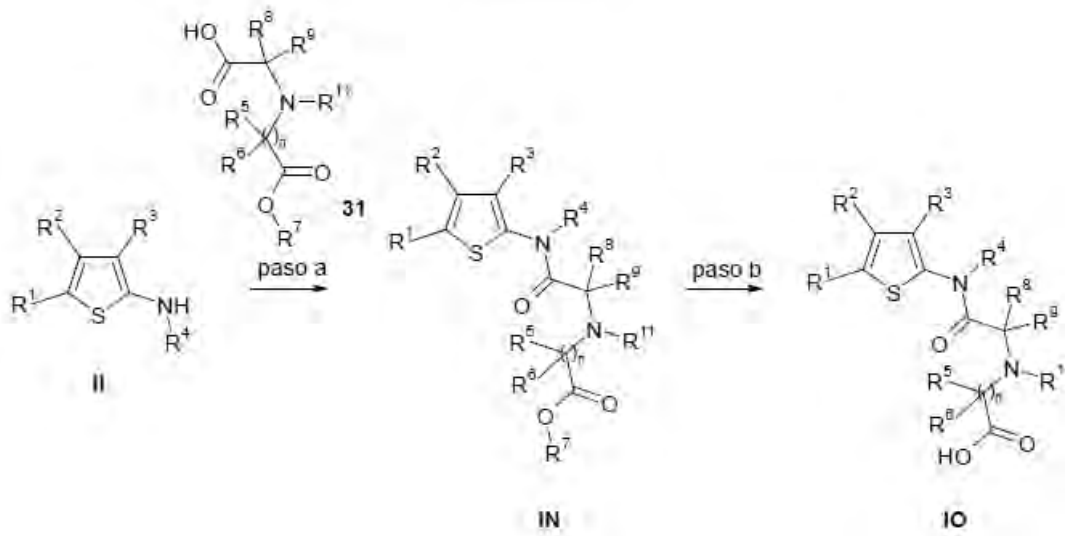


5 Los compuestos IN, en los que A es CR⁸R⁹, E es NR¹¹, n es el número 1 y R⁷ es alquilo o cicloalquilo, y los IO, en los que A es CR⁸R⁹, E es NR¹¹, n es el número 1 y R⁷ es H, pueden prepararse por ejemplo como se muestra en el Esquema 8.

10 Los compuestos IN pueden sintetizarse por ejemplo a través de acilación de los 2-aminotiofenos II con derivados ácido (alcoxicarbonilmetil-amino)-acético o ácido (cicloalcoxicarbonilmetil-amino)-acético apropiadamente sustituidos 31 (disponibles en el mercado o sintetizados por métodos ya conocidos en la materia), usando procedimientos descritos en la bibliografía técnica y los métodos descritos en el Esquema 1.

Si el R⁷ de compuestos IN es un grupo éster escindible, podrá escindirse aplicando procedimientos conocidos por los expertos en la materia y como se describen en la bibliografía técnica para producir los compuestos IO (paso b).

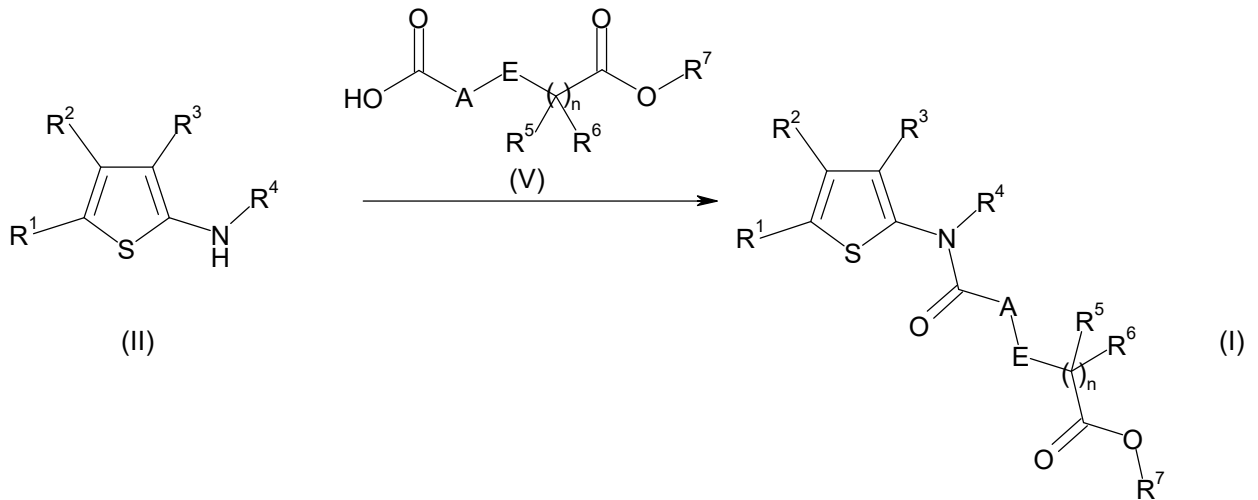
Esquema 8



También una realización de la presente invención es un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, que comprende la reacción de:

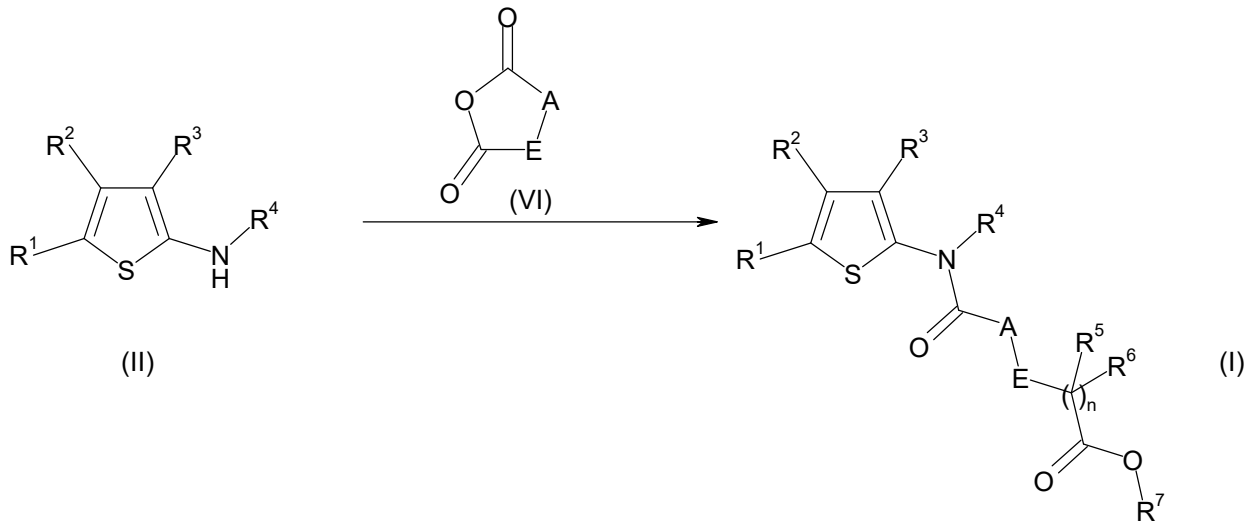
5

a) un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (V);

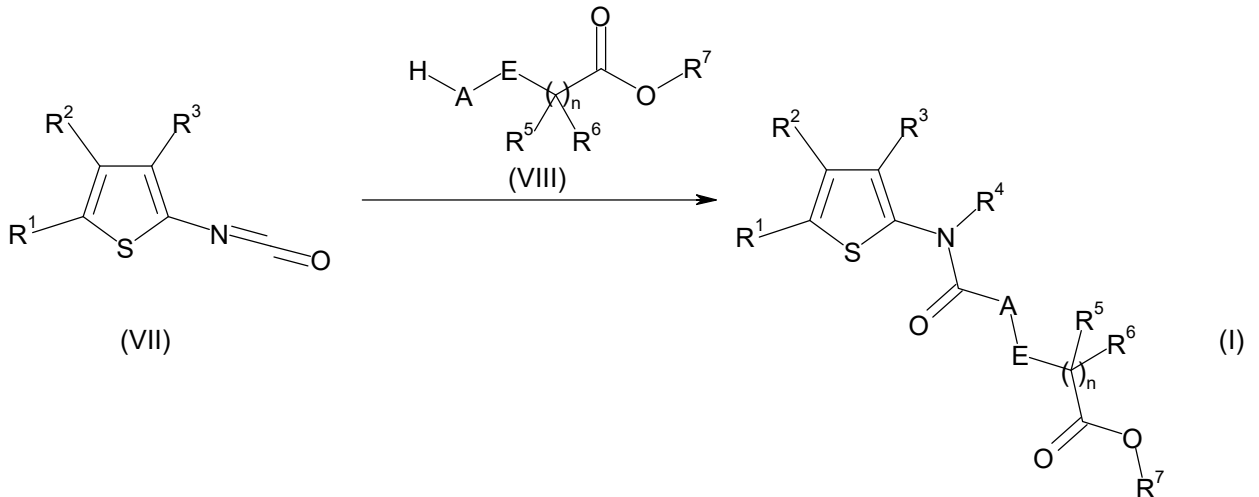


10

b) un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (VI);

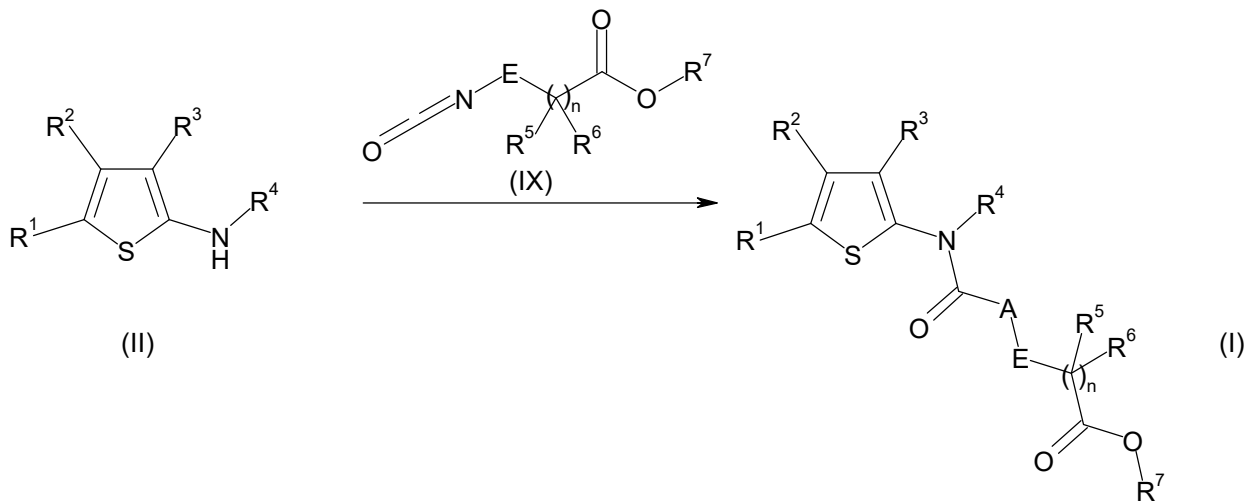


c) un compuesto de fórmula (VII) en presencia de un compuesto de fórmula (VIII);



5

d) un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (IX);

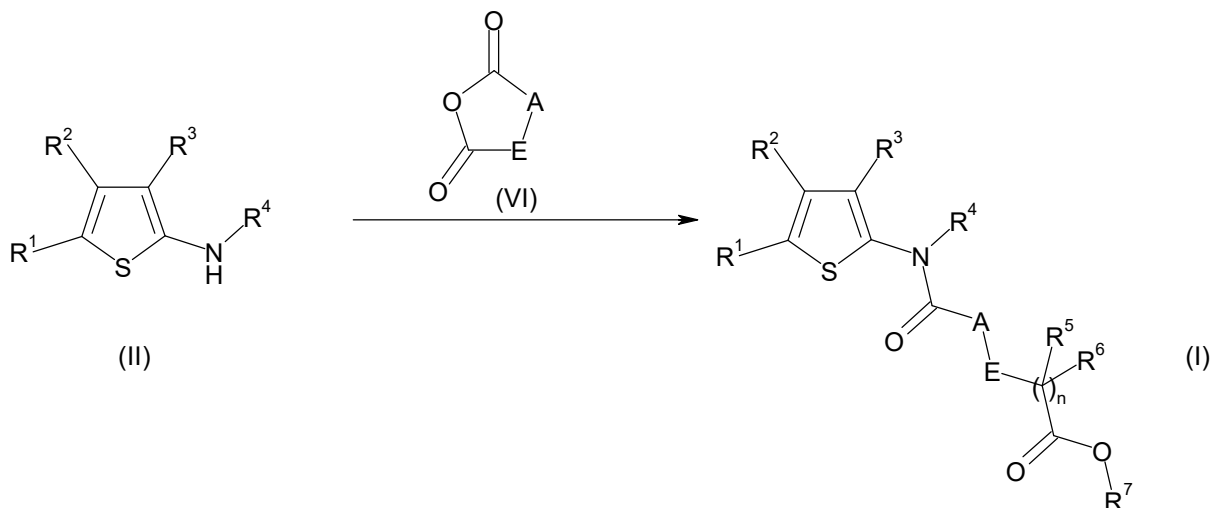


10

en las que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ tienen los significados definidos anteriormente y en las que R^7 es alquilo o

cicloalquilo y A es CR^9R^{10} en el paso a), A es CR^9R^{10} , E es $CR^{12}R^{13}$ y n es cero en paso b), R^4 es H, A es NR^8 en los pasos c) y d).

5 Es también una realización preferida de ejecución de la presente invención un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente, que comprende en la reacción de un compuesto de la fórmula (II) en presencia de un compuesto de la fórmula (VI).



10 en las que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ y n son como se han definido anteriormente y en las que A es CR^9R^{10} y E es $CR^{12}R^{13}$. En particular en presencia de un disolvente, en especial de acetonitrilo, THF o Et_2O , en presencia o ausencia de una base, en especial en presencia de DMAP, DIEPA o DBU, a una temperatura comprendida entre $0^\circ C$ y la temperatura de reflujo, en especial entre TA y la temperatura de reflujo.

15 Es también objeto de la presente invención un compuesto de acuerdo con fórmula (I) como se describe en el presente documento para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

De igual manera es objeto de la presente invención una composición farmacéutica que contenga un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y un vehículo terapéuticamente inerte.

20 De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden usarse para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la dislipidemia, las enfermedades hepáticas, la obesidad, la lipodistrofia, el cáncer, las enfermedades oculares, las enfermedades pulmonares, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades inflamatorias crónicas y las inflamatorias autoinmunes, la preeclampsia y el síndrome del ovario poliquístico.

30 Son enfermedades hepáticas especiales las enfermedades hepáticas que implican inflamación, esteatosis y/o fibrosis, por ejemplo la enfermedad del hígado graso no alcohólico, más en especial la esteatohepatitis no alcohólica.

Son lipodistrofias especiales la lipodistrofia genética y la iatrogénica.

35 Son enfermedades oculares especiales las enfermedades oculares fomentadas por la proliferación endotelial y la angiogénesis, en particular la degeneración macular y la retinopatía.

Son enfermedades pulmonares especiales el asma, la displasia broncopulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

40 Son enfermedades renales crónicas especiales la vasculitis, la glomerulosclerosis segmental focal, la nefropatía diabética, el lupus nefrítico, la enfermedad renal poliquística y la nefritis tubulointersticial crónica inducida por los fármacos o por las toxinas.

45 También se divulga el uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la dislipidemia, las enfermedades hepáticas, la obesidad, la lipodistrofia, el cáncer, las enfermedades oculares, las enfermedades pulmonares, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades inflamatorias crónicas y las inflamatorias autoinmunes, la preeclampsia y el síndrome del ovario poliquístico.

También se divulga el uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la

diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el cáncer, las enfermedades renales crónicas y la esteatohepatitis no alcohólica.

También se divulga el uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la esteatohepatitis no alcohólica.

5 Es una realización especial de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la dislipidemia, las enfermedades hepáticas, la obesidad, la lipodistrofia, el cáncer, las enfermedades oculares, las enfermedades pulmonares, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades inflamatorias crónicas y las inflamatorias autoinmunes, la preeclampsia y el síndrome del ovario poliquístico.

10 Es otra realización particular de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el cáncer, las enfermedades renales crónicas y la esteatohepatitis no alcohólica.

15 Es también una realización particular de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de la esteatohepatitis no alcohólica.

20 La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la dislipidemia, las enfermedades hepáticas, la obesidad, la lipodistrofia, el cáncer, las enfermedades oculares, las enfermedades pulmonares, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades inflamatorias crónicas y las inflamatorias autoinmunes, la preeclampsia y el síndrome del ovario poliquístico.

25 La presente invención se refiere en especial al uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el cáncer, las enfermedades renales crónicas y la esteatohepatitis no alcohólica.

30 Es también una realización de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la esteatohepatitis no alcohólica.

35 Es también una realización de la presente invención un método para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la dislipidemia, las enfermedades hepáticas, la obesidad, la lipodistrofia, el cáncer, las enfermedades oculares, las enfermedades pulmonares, la sarcoidosis, las enfermedades renales crónicas, las enfermedades inflamatorias crónicas y las inflamatorias autoinmunes, la preeclampsia y el síndrome del ovario poliquístico, método que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

40 Es otro objeto de la invención un método para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, la aterosclerosis, el cáncer, las enfermedades renales crónicas y la esteatohepatitis no alcohólica, método que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

45 Es también una realización de la presente invención un método para el tratamiento o profilaxis de la esteatohepatitis no alcohólica, método que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

50 Es también una realización de la presente invención un método para el tratamiento o profilaxis de la lipodistrofia, método que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

Es también una realización particular de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita, cuando se obtiene con arreglo a uno cualquiera de los procesos aquí descritos.

55 Procedimientos de ensayo

Se analiza la actividad de los compuestos contra la FABP4 humana (huFABP4) y/o la FABP5 humana (huFABP5) en ensayos de transferencia energética de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) del terbio (Tb), en los que se hace el seguimiento de la unión directa del ácido graso marcado con Bodipy sobre las proteínas FABP marcadas con His6 (la huFABP4 se expresa en el laboratorio en *E. coli* y se purifica, la huFABP5 se adquiere a la empresa Cayman Chemical Co., nº de cat. 10010364), unidas al anticuerpo anti-marcador His6 marcado con terbio. Los resultados (lecturas) del ensayo reflejan la transferencia de energía, una vez realizada la unión del ligando con la proteína FABP, desde la molécula del dador terbio hacia el resto Bodipy del aceptor. La concentración final de ligando (125 nM) se aproxima al valor Kd de cada proteína.

65 Las soluciones patrón de los compuestos (1,8 mM) en DMSO se diluyen en serie por 3 para formar diez concentraciones con DMSO del 100 % (concentración final de compuesto: de 50 µM a 0,003 µM). Se pipetea

5 sucesivamente 1 µl de estas soluciones del compuesto y 1 µl de ácido graso marcado con Bodipy 4,5 µM en DMSO 100% (Bodipy FL C11, nº de cat. D3862, Invitrogen) en los hoyos de placas de polipropileno negro de 384 hoyos (Thermo Matrix, nº de cat. 4344). Después se añadieron las proteínas FABP4 o FABP5 (28µl de proteína 64 nM en Tris 25 mM de pH 7,5, 0,4 mg/ml de γ-globulina, DTT 1 mM, 0,012% de NP40, concentración final de la proteína: 50 nM). Los materiales en blanco (control) del ensayo contienen ligando, pero no proteína. Los controles neutros contienen ligando, pero no compuesto. Una vez añadido el reactivo de detección (anti-cuerpo antiHis6 de Tb, Columbia Biosciences, TB-110, 6 µl de una solución 24 nM del anticuerpo en Tris 25 mM de pH 7,5, 0,4 mg/ml de γ-globulina, concentración final del anticuerpo anti-His6 de Tb: 4 nM), se centrifugan las placas a 1000 rpm durante un minuto. Después de la incubación a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos, se leen las placas con un lector Envision (Perkin Elmer, longitud de onda de extinción: 340 nm, de emisión: 490 nm y 520 nm, lapso temporal: 100 µs; marco temporal: 200 µs, 50 flashes).

10 Las condiciones finales del ensayo son: proteína FABP 50 nM, ácido graso marcado con Bodipy 125 nM, 0,009% (vol./vol.) de NP40, 5,5% (vol./vol.) de DMSO en un volumen final total del ensayo de 36 µl. El ensayo se realiza por triplicado.

15 La proporción relativa de unidades de fluorescencia (RFU) (520 nm * 10000/488 nm) se emplea para calcular la inhibición porcentual: $100 - (\text{relación de RFU entre compuesto y material en blanco} / \text{control neutro} - \text{blanco}) * 100$. Después se ajustan estos valores de inhibición porcentual a curvas de dosis-respuesta aplicando un modelo lógico de 4 parámetros (modelo Hill sigmoidal de dosis-respuesta). Los valores CI_{50} reflejan las concentraciones compuesto asociadas a una inhibición del 50% de la actividad de la proteína comparada con la inhibición causada por los controles neutros.

Ejemplo	CI_{50} h-fabp4-ecoli-r µM	CI_{50} h-fabp5-ecoli-r µM
1	0,06	1,32
2	0,08	0,2
3	0,03	0,11
4	1,01	15,13
5	0,16	0,14
6	0,61	0,67
7	3,38	19,48
8	0,15	0,15
9	0,15	9,37
10	0,37	6,34
11	0,07	0,36
12	0,36	1,03
13	0,22	0,57
14	2,69	4,25
15	1,59	4,54
16	5,02	10,2
17	5,17	50

Ejemplo	CI_{50} h-fabp4-ecoli-r µM	CI_{50} h-fabp5-ecoli-r µM
18	0,61	0,54
19	5,88	16,16
20	4,98	16,7
21	5,5	33,27
22	0,81	3,44
23	0,59	5,95
24	0,77	1,46
25	2,07	1,69
26	0,11	0,15
27	0,12	0,89
28	1,9	0,25
29	0,2	0,06
30	2,01	6,56
31	0,96	0,7
32	3,21	14,12
33	0,05	0,06
34	0,15	0,27

Ejemplo	Cl ₅₀ h-fabp4- ecoli-r μM	Cl ₅₀ h-fabp5- ecoli-r μM
35	4,56	2,37
36	1,17	0,22
37	0,22	0,56
38	0,71	14
39	0,87	0,64
40	0,12	0,11
41	0,6	9,28
42	0,06	0,1
43	8,3	4,62
44	0,28	25,07
45	0,48	30,87
46	1,09	0,4
47	0,63	0,18
48	0,55	0,16
49	0,12	0,11
50	9,54	2,48
51	0,17	0,16
52	1,05	1,05
53	0,97	5,96
54	0,82	0,3
55	0,03	0,15
56	0,14	0,39
57	4,4	1,14
58	1,25	0,07
59	0,09	0,12
60	7,15	0,34
61	0,01	0,02

Ejemplo	Cl ₅₀ h-fabp4- ecoli-r μM	Cl ₅₀ h-fabp5- ecoli-r μM
62	0,01	0,03
63	6,1	8,91
64	0,03	0,21
65	1,11	1,27
66	0,13	0,21
67	0,02	0,05
68	0,02	0,07
69	0,05	0,58
70	0,07	0,85
71	0,16	1,18
72	0,4	0,98
73	1,89	4,03
74	0,49	0,15
75	4,26	23,02
76	3,6	15,28
77	0,15	0,02
78	0,02	0,55
79	0,82	1,06
80	0,07	0,03
81	0,41	1,13
82	1,04	8,08
83	0,17	0,12
84	0,31	0,64
85	0,02	0,02
86	0,01	0,02
87	0,03	0,03
88	0,02	0,01

ES 2 577 306 T3

Ejemplo	Cl ₅₀ h-fabp4- ecoli-r μM	Cl ₅₀ h-fabp5- ecoli-r μM
89	0,02	0,08
90	0,01	0,07
91	0,06	0,2
92	0,02	0,02
93	0,03	0,01
94	3,98	0,28
95	3,04	0,09
96	0,01	0,05
97	0,04	0,13
98	0,14	0,31
99	2,13	7,76
100	0,96	5,39
101	8,17	2,51
102	0,05	0,01
103	0,4	0,03
104	0,61	1,51
105	0,16	0,55
106	0,81	3,94
107	0,09	0,05
108	0,04	0,06
109	0,14	0,02
110	3,13	37,35
111	2,12	31,36
112	9,14	27,32
113	0,1	0,1
114	9,54	19,15
115	2,18	5,77

Ejemplo	Cl ₅₀ h-fabp4- ecoli-r μM	Cl ₅₀ h-fabp5- ecoli-r μM
116	1,29	2,56
117	0,79	9,66
118	0,03	0,03
119	0,56	4,92
120	0,03	0,06
121	0,04	0,1
122	0,04	0,12
123	0,04	0,04
124	0,02	0,03
125	0,02	0,05
126	0,01	0,03
127	1,32	1,39
128	0,01	0,03
129	0,02	0,11
130	0,46	1,58
131	0,08	0,56
132	0,02	0,03
133	0,4	0,41
134	0,02	0,08
135	0,01	0,04
136	4,53	7,93
137	0,02	0,07
138	0,44	0,29
139	0,06	0,04
140	0,24	0,09
141	0,07	0,18
142	2,23	7,79

Ejemplo	Cl ₅₀ h-fabp4- ecoli-r μM	Cl ₅₀ h-fabp5- ecoli-r μM
143	0,09	0,39
144	0,03	0,03
145	1,04	1,55
146	0,07	0,06
147	0,01	0,02
148	8,49	12,74
149	0,04	0,05
150	0,02	0,03
151	0,03	0,02
152	0,42	0,08
153	0,91	1,13
154	1,08	1,24
155	1,78	0,54
156	1,5	0,76
157	0,4	0,49
158	0,38	0,42
159	0,28	0,08
160	1,02	0,47
161	0,36	1,05
162	0,2	1,45
163	0,47	0,2
164	1,78	0,31
165	0,402	0,494
166	0,024	0,013
167	0,042	0,013
168	0,116	0,018
169	0,136	0,032

Ejemplo	Cl ₅₀ h-fabp4- ecoli-r μM	Cl ₅₀ h-fabp5- ecoli-r μM
170	0,096	0,039
171	0,05	0,054
172	0,57	0,151
173	0,096	0,22
174	0,151	0,048
175	1,32	1,04
176	0,563	0,133
177	0,348	0,067
178	0,731	0,156
179	0,388	0,15
180	0,137	0,032
181	0,218	0,055
182	0,25	0,057
183	0,243	0,054
184	0,70	0,074
185	2,53	0,08
186	1,14	0,157
187	1,21	0,227
188	0,272	0,022
189	0,806	0,282
190	0,956	0,137
191	0,20	0,075
192	0,315	0,048
193	0,088	0,01
194	1,27	44,5
195	0,22	1,21
196	0,022	0,068

ES 2 577 306 T3

Ejemplo	Cl ₅₀ h-fabp4- ecoli-r μM	Cl ₅₀ h-fabp5- ecoli-r μM
197	0,047	0,085
198	0,026	0,05
199	0,01	0,033
200	0,018	0,043
201	0,023	0,043
202	0,024	0,041
203	0,104	0,203
204	0,033	0,067
205	0,047	0,11
206	0,016	0,030
207	0,025	0,06
208	0,303	2,26
209	0,24	2,29
210	0,521	1,18
211	0,012	0,034
212	0,049	0,15
213	0,084	0,414
214	2,16	13,23
215	0,43	0,607
216	0,069	0,145
217	0,009	0,034
218	0,013	0,019
219	0,018	0,057
220	0,311	0,515
221	0,476	2,52
222	0,236	0,203
223	0,54	0,148

Ejemplo	Cl ₅₀ h-fabp4- ecoli-r μM	Cl ₅₀ h-fabp5- ecoli-r μM
224	0,436	0,257
225	1,14	>50
226	0,033	0,781
227	0,23	0,604
228	0,47	1,80
229	0,84	0,62
230	2,07	21,5
231	0,02	0,03
232	0,04	0,08
233	0,05	0,071
234	0,82	12,9
235	3,41	>50
236	0,01	0,038
237	0,026	0,092
238	0,022	0,077
239	0,011	0,063
240	0,138	0,113
241	0,30	34,2
242	0,112	8,75
243	0,27	0,14
244	0,87	1,04
245	0,045	0,49
246	0,017	0,12
247	0,22	2,12
248	0,261	1,93
249	0,359	0,603
250	0,36	0,64

Ejemplo	CI ₅₀ h-fabp4- ecoli-r μM	CI ₅₀ h-fabp5- ecoli-r μM
251	0,183	1,1
252	0,045	0,26
253	0,485	0,522
254	0,115	0,238
255	0,379	0,509
256	0,012	0,245
257	0,034	0,38
258	0,109	1,0

5 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables aquí descritos tienen valores Cl_{50} (inhibición de la FABP4) comprendidos entre 0,000001 μ M y 1000 μ M, los compuestos especiales tienen valores Cl_{50} comprendidos entre 0,000005 μ M y 500 μ M, los compuestos más especiales tienen valores Cl_{50} comprendidos entre 0,00005 μ M y 5 μ M.

10 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables aquí descritos tienen valores Cl_{50} (inhibición de la FABP5) comprendidos entre 0,000001 μ M y 1000 μ M, los compuestos especiales tienen valores Cl_{50} comprendidos entre 0,000005 μ M y 500 μ M, los compuestos más especiales tienen valores Cl_{50} comprendidos entre 0,00005 μ M y 5 μ M.

15 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse internamente, por ejemplo por vía oral (p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (p.ej. en forma de nebulizadores nasales) o por vía rectal (p.ej. en forma de supositorios). Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía parenteral, por ejemplo intramuscular o intravenosa (p.ej. en forma de soluciones inyectables).

20 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes orgánico o inorgánicos, farmacéuticamente inerte, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., pueden utilizarse por ejemplo como adyuvantes de este tipo para la fabricación de tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

25 Los adyuvantes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, las sustancias semisólidas, los polioles líquidos, etc.

30 Los adyuvantes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son por ejemplo el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

Los adyuvantes idóneos para las soluciones inyectables son por ejemplo el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

35 Los adyuvantes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos o líquidos, etc.

40 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

45 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y se ajustará, obviamente, a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, podría ser apropiada una dosis diaria de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, con preferencia de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (p.ej. en torno a 300 mg por persona), dividida con preferencia en 1-3 subdosis, que pueden tener, por ejemplo, la misma cantidad cada una. Sin embargo, está claro que podrá rebasarse el límite superior si se considera indicado.

50 Según la invención, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para el tratamiento o la profilaxis de las complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes de tipo 2 (por ejemplo, pero sin limitarse a ellas: la retinopatía diabética, la neuropatía diabética y la nefropatía diabética), las enfermedades de la arteria coronaria, la obesidad y las enfermedades inflamatorias subyacentes, las enfermedades inflamatorias crónicas y las enfermedades inflamatorias autoinmunes.

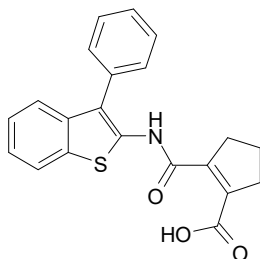
55 La invención se ilustra a continuación con los ejemplos, que no tienen carácter limitante.

En el caso de que los ejemplos de obtención den lugar a una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros podrán separarse por métodos descritos en la presente o por métodos ya conocidos por los expertos, p.ej. por cromatografía quiral o por cristalización.

60 Ejemplos

Todos los compuestos de los ejemplos y los intermedios se prepararon en atmósfera de argón, a menos que se indique otra cosa.

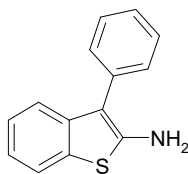
65 Ejemplo 1

Ácido 2-(3-fenil-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)-ciclo-pent-1-enocarboxílico

- 5 Se disolvieron la 3-fenil-benzo[b]tiofen-2-ilamina (17 mg, 75,5 μmol) y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (20,8 mg, 0,15 mmol) en THF (1 ml) y se agitó la solución de color amarillo a TA durante una noche. Se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 4 h y después se añadió otro baño del anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (5,2 mg, 0,038 mmol). Después de agitar a 60°C durante 2 h se guardó la mezcla de reacción en bruto en el frigorífico durante 66 h. Después de la evaporación del disolvente se trituró el residuo en Et₂O y se retiró por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5 mg, 18%). EM (IEN) $m/z = 362,3$ [M-H]⁻.

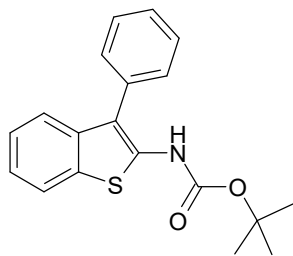
Intermedios

- 15 a) 3-fenil-benzo[b]tiofen-2-ilamina



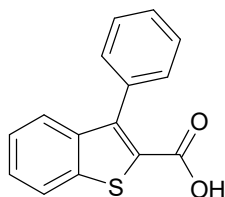
- 20 Se mezclaron el éster *terc*-butílico del ácido (3-fenil-benzo[b]tiofen-2-il)-carbámico (30 mg, 92,2 μmol) y HCl 4 M en dioxano (500 μl , 2,0 mmol) con dioxano (500 μl). Se agitó la solución de color amarillo durante una noche. Se filtró el precipitado formado, se lavó con dioxano y se secó a alto vacío para dar para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (17 mg, 82%). CL-EM (IEN): $m/z = 226,0$ [M+H]⁺.

- 25 b) Éster *terc*-butílico del ácido (3-fenil-benzo[b]tiofen-2-il)-carbámico



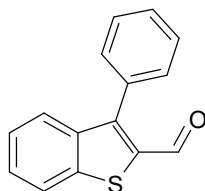
- 30 Se disolvieron el ácido 3-fenil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico (72,6 mg, 285 μmol), la NEt₃ (28,9 mg, 39,7 μl , 285 μmol) y la difenilfosforil-azida (80,1 mg, 62,8 μl , 291 μmol , NR CAS 26386-88-9) en *terc*-BuOH (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 85°C durante 5 h y finalmente a TA durante una noche. Se filtró la suspensión y se lavó el sólido dos veces con una pequeña cantidad de *terc*-BuOH. Se diluyó el filtrado con EtOAc, se lavó dos veces con H₂O y una vez con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 10% en *n*-heptano) para dar para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (30 mg, 32%). EM (IEN) $m/z = 326,3$ [M+H]⁺.

- 35 c) Ácido 3-fenil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico



5 Se diluyó el 3-fenil-benzo[b]tiofeno-2-carbaldehído (0,312 g, 1,31 mmol) en CH₃CN (6,8 ml) y se enfrió la solución a 10°C. A la solución se le añadieron H₂O (0,536 ml), NaH₂PO₄ (47 mg, 0,392 mmol) y peróxido de hidrógeno (636 mg, 561 μl, 6,55 mmol, solución al 35% p/p en H₂O). Después, se añadió Se añadió por goteo durante 5 min una solución de NaClO₂ (0,166 g, 1,83 mmol) en H₂O (1,89 ml) y se agitó vigorosamente el sistema de dos fases a 10°C. Después de 4,5 h se añadió otro baño de NaH₂PO₄ (23,6 mg, 0,197 mmol) en H₂O (0,268 ml) seguido de un baño adicional de NaClO₂ (83 mg, 0,918 mmol) en H₂O (0,945 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h y se inactivo por la adición de Na₂SO₃. Finalmente, se añadió por goteo la mezcla de reacción a una solución acuosa de Na₂SO₃. Las dos fases se convirtieron en una solución por adición de un poco de H₂O. Después de la acidificación a pH 1 con HCl 2 M se filtró el sólido se retiró por filtración y se lavó con H₂O. Se secó el sólido a alto vacío para dar para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,289 g, 87%). EM (IEN) m/z = 253,1 [M-H]⁻.

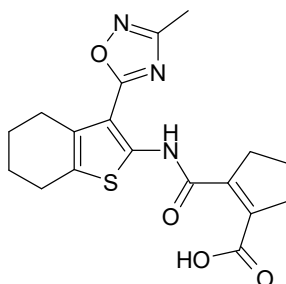
15 d) 3-Fenil-benzo[b]tiofeno-2-carbaldehído



20 Se disolvió el 3-bromobenzotiofeno-2-carboxaldehído (1,0 g, 3,94 mmol, NR CAS 10135-00-9) en DME (180 ml). Se somete a vacío el matraz de reacción y se purgó con argón, tres veces. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (137 mg, 118 μmol) y después se añadieron una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (3,94 ml, 7,88 mmol) y ácido fenilborónico (0,528 g, 4,33 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C y se agitó durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, se recogió el residuo en Et₂O y H₂O y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se mantuvo el residuo en bruto en CHCl₃/Et₂O/n-heptano y se filtró. Se mantuvo el filtrado y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc del 0 al 8% en n-heptano). Se purificaron adicionalmente las fracciones que contienen producto por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de aceite de color amarillo claro(0,372 g, 40%). EM (IEN) m/z = 239,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

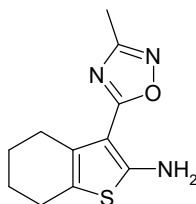
30 Ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-ciclopent-1-eno-carboxílico



35 En atmósfera de argón se disolvió a TA la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilamina (92 mg) en CH₃CN (5 ml), se trató con DMAP (52,5 mg) y el anhídrido ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (66,8 mg) y después se calentó a 60°C durante 12 h. Se enfrió la mezcla a TA y después se repartió entre EtOAc y HCl acuoso. Se separaron las fases, se secaron las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc del 0 al 40% en n-heptano) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (37 mg). EM (IEN): m/z= 374,1 [M+H]⁺.

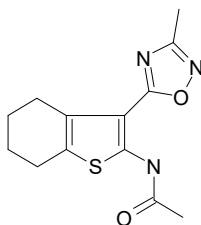
40 Intermedios

a) 3-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofen-2-ilamina



5 En atmósfera de argón se suspendió a TA la N-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)acetamida (1,4 g) en EtOH (45 ml), se trató con una solución de NaOMe en MeOH (5,4 M, 1,87 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. Se enfrió la mezcla a TA y se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de NaHCO₃. Se separaron las fases, se secaron las fases orgánicas y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc del 0 al 40% en n-heptano) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo claro (564 mg). EM (IEN) m/z = 236,1 [M+H]⁺.

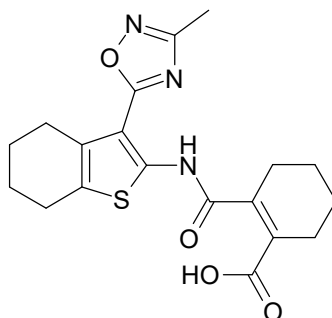
10 b) N-(3-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofen-2-il)acetamida



15 Se trató a TA la amida del ácido 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (7 g, NR CAS 4815-28-5) con el dimetil-acetal de la N,N-dimetilacetamida (15,8 g) y en atmósfera de argón se calentó después a 120°C durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción a TA, se concentró al vacío, se trató con el clorhidrato de la hidroxilamina (2,23 g) en NaOH acuoso 1 N (53,5 ml) y después se diluyó con dioxano (49 ml) seguido de con ácido acético (70 ml). Después de agitar a TA durante 30 min. se calentó la mezcla a 90°C durante 1 h. Después, se enfrió la mezcla de reacción a TA, se concentró al vacío y se diluyó con H₂O y Na₂CO₃ acuoso. Después de la extracción con CH₂Cl₂ se concentraron las fases orgánicas secas al vacío y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc del 0 al 40% en n-heptano) para dar la N-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)-acetamida deseada (5,8 g) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z = 278,09 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 3

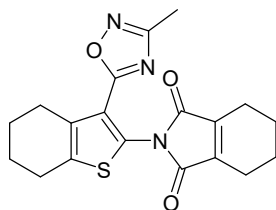
ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico



30 En atmósfera de argón se agitó a TA durante 2,5 h la 2-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (50 mg) en una mezcla de THF (2 ml) y NaOH 1 M (271 µl). Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con KHCO₃ 2 M, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se lavó el residuo con n-heptano y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z = 388,1 [M+H]⁺.

Intermedio

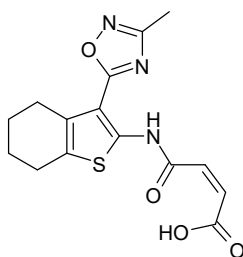
40 a) 2-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofen-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



5 En atmósfera de argón se trató la 3-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (100 mg, ejemplo 2, intermedio a) en CH₃CN (5 ml) con la DIPEA (84,8 mg) y el anhídrido 3,4,5,6-tetrahidro-ftálico (95,5 mg) y se calentó la mezcla a reflujo durante 17 h. Se añadió más cantidad de anhídrido 3,4,5,6-tetrahidro-ftálico (95,5 mg) y se calentó la mezcla a reflujo durante 19 h más. Después, se enfrió la mezcla a TA y se repartió entre EtOAc y HCl acuoso diluido (pH 1). Se separaron las fases, se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc del 0 al 20% en n-heptano) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (63 mg). EM (EI): m/z = 369 [M]⁺.

Ejemplo 4

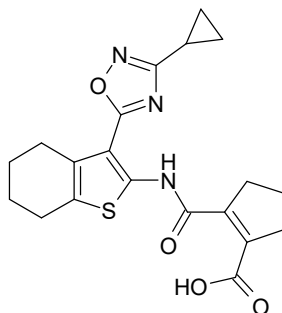
15 ácido (Z)-3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-acrílico



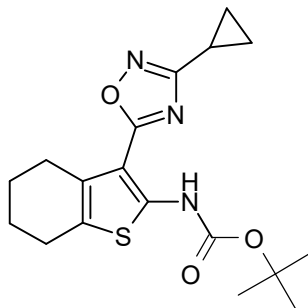
20 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 2, intermedio a) y el anhídrido maleico en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z = 334,08 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

25 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico



30 Para la escisión del *tert*-butoxi carbonilo antes del acoplamiento, en atmósfera de argón se trató a TA el 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoilato de *tert*-butilo (30 mg) en CH₂Cl₂ (830 μl) con el TFA (946 mg, 639 μl). Se agitó la mezcla a TA durante 20 min y se concentró al vacío, para dar la sal de amina en bruto. Para el acoplamiento posterior en atmósfera de argón se disolvió a TA la sal en bruto en CH₃CN (4 ml) y se trató con DMAP (18,9 mg, 152 μmol) y el anhídrido del ácido ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (13,0 mg, 91,3 μmol). Después, se calentó la solución de reacción a 60°C durante 18,5 h y a 80°C durante 1,5 h más. Después, se enfrió la mezcla de reacción a TA y se repartió entre EtOAc y HCl acuoso (pH 1). Se separaron las fases, se secaron las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc del 0 al 60% en n-heptano) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo(4,3 mg). EM (EI): m/z = 400,2 [M+H]⁺.

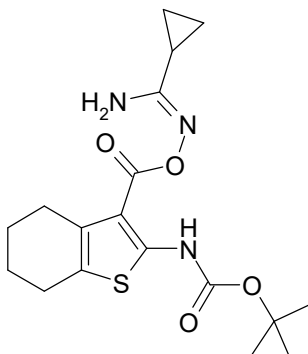
Intermediosa) 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiefen-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

5

En atmósfera de argón se disolvió a TA el {3-[(ciclopropil(imino)metil)amino]oxi}carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiefen-2-il}carbamato de *tert*-butilo (793 mg) en THF (20,9 ml), se le añadió el TBAF en THF (20,9 ml, solución 1 M) y después se calentó la solución de reacción a reflujo durante 1 h hasta que el análisis por CCF (n-heptano/EtOAc = 1/1) indicó que la reacción había finalizado. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa 2 M de KHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc del 0 al 10% en n-heptano) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco (614 mg). EM (IEN) m/z = 362,1 [M+H]⁺.

10

15

b) 3-[(ciclopropil(imino)metil)amino]oxi}carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiefen-2-il}carbamato de *tert*-butilo

En atmósfera de argón y a TA se disolvió el ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiefeno-3-carboxílico (1 g; preparado de acuerdo con Y. Huang y col., Chem. Biol. Drug Des. 76, 116–129, 2010) en DMF (33,6 ml). Después, se añadieron el HATU (1,29 g), la DIPEA (443 mg) y la (Z)-N'-hidroxiciclopropanocarboximidamida (374 mg) y se agitó la solución de reacción a TA durante 16 h hasta que el análisis por CCF (n-heptano/EtOAc = 1/1 en v/v) indicó que la reacción había finalizado. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con KHCO₃ 2 M, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc del 0 al 25 % en n-heptano) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (1,28 g). EM (IEN) m/z = 380,1 [M+H]⁺.

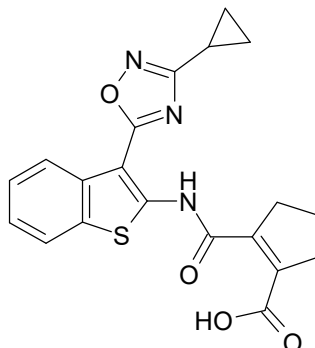
20

25

30

Ejemplo 6

ácido 2-[3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-benzo-[b]tiofen-2-ilcarbamoi]-ciclopent-1-enocarboxílico



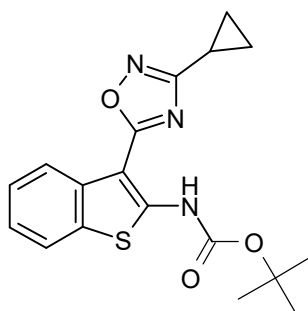
5

Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 5, a partir del 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamato de *tert*-butilo y el anhídrido ciclopenteno-1,2-dicarboxílico en forma de un sólido de color pardo. EM (EI): $m/z = 395 [M]^+$.

10

Intermedios

a) 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

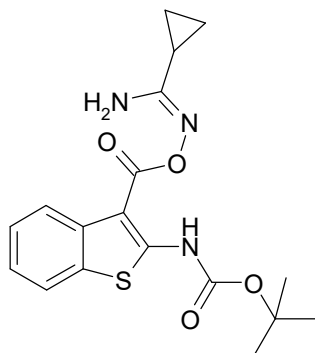


15

Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 5, intermedio a, a partir del 3-((amino(ciclopropil)metilenoamino)oxi)carbonil)benzo[b]tiofen-2-il-carbamato de *tert*-butilo con TBAF en THF. Sólido de color pardo claro. EM (IEN) $m/z = 356,1 [M-H]^-$.

20

b) 3-((amino(ciclopropil)metilenoamino)oxi)carbonil)-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

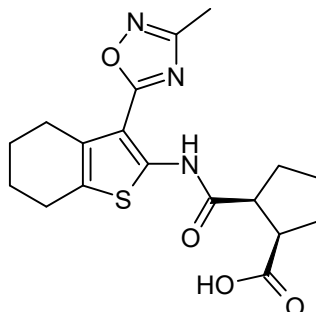


25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 5, intermedio b, a partir del ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (preparado de modo similar a M. Kamata, WO 2007/013691) y la (Z)-N'-hidroxiciclopropanocarboximidamida. Sólido de color pardo claro. EM (IEN) $m/z = 376,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 7

ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-
pentanocarboxílico

5



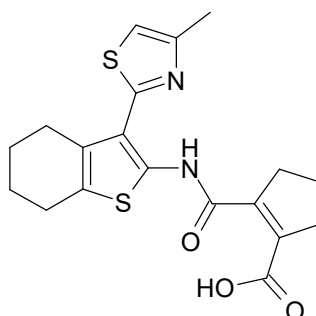
Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2, a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 2, intermedio a) y el anhídrido cis-1,2-ciclopentano-dicarboxílico en forma de un sólido de color pardo claro. EM (IEN) $m/z = 376,3 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 8

ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico

15



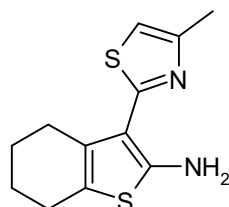
Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2, a partir de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido ciclopenteno-1,2-dicarboxílico. Sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 389,09 [M+H]^+$.

20

Intermedios

a) 3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilamina

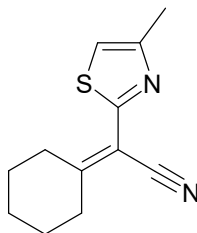
25



A una solución del 2-ciclohexiliden-2-(4-metiltiazol-2-il)acetonitrilo (218 mg) en EtOH (12 ml) se le añadieron el DBU (331 mg, 324 μ l) y azufre (32 mg) y se calentó la mezcla de reacción a 65°C durante 2 h. Se enfrió la solución de reacción a TA y después se repartió entre EtOAc y una solución acuosa semisaturada de NH_4Cl . Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc del 0 al 5 % en n-heptano) para dar el compuesto deseado en forma de un aceite viscoso de color pardo oscuro (165 mg). EM (IEN) $m/z = 251,06 [M+H]^+$.

30

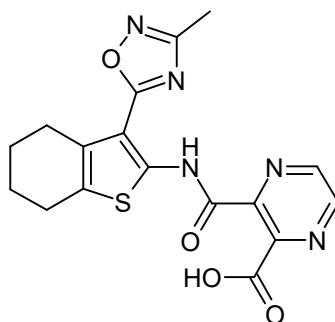
35

b) 2-ciclohexiliden-2-(4-metiltiazol-2-il)acetonitrilo

- 5 Se calentó a reflujo durante 4,5 h una suspensión de la ciclohexanona (0,981 g), el 2-(4-metiltiazol-2-il)-acetonitrilo (1,38 g) y el NH_4OAc (1,54 g) en tolueno (30 ml) hasta que la reacción finalizó de acuerdo con indicó CCF. Se enfrió la mezcla de reacción a TA y se repartió entre una solución acuosa 2 M de KHCO_3 y EtOAc. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc del 0 al 15 % en n-heptano) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo claro (1,92 g). EM (IEN) $m/z = 219,09$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9

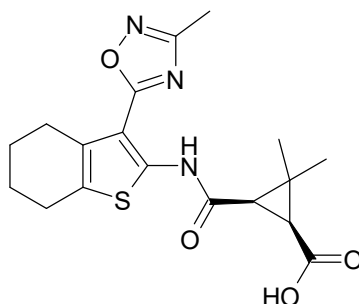
- 15 Ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l]-pirazin-2-carboxílico



- 20 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2, a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 2, intermedio a) y el anhídrido 2,3-piridazinadi-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 386,09$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10

- 25 Ácido (1RS,3SR)-2,2-dimetil-3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoi]l]-ciclopropanocarboxílico

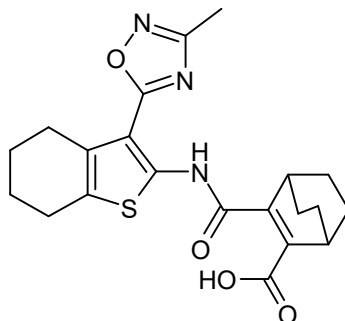


- 30 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2, a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 2, intermedio a) y el anhídrido carónico, en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) $m/z = 376,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11

Ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

5



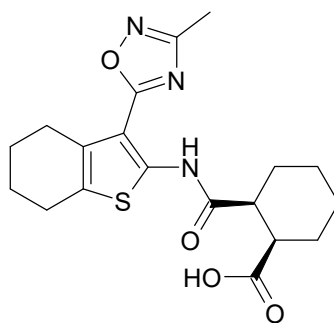
Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 2, intermedio a) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico, en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 414,1 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 12

Ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-ciclohexano-carboxílico

15



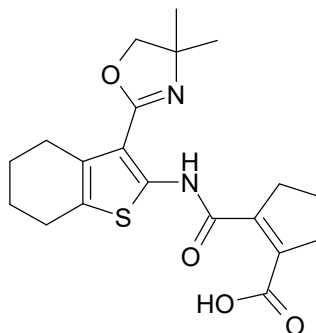
Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 2, intermedio a) y el anhídrido cis-1,2-ciclohexanodi-carboxílico (NR CAS 13149-00-3). Sólido de color pardo claro. EM (IEN) $m/z = 390,1 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 13

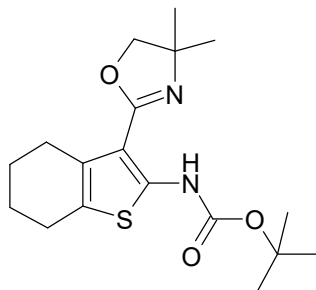
Ácido 2-[3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-ciclopent-1-enocarboxílico

25



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 5 a partir del 3-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamato de *terc*-butilo y el anhídrido ciclopenteno-1,2-dicarboxílico, en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 389,1 [M+H]^+$.

30

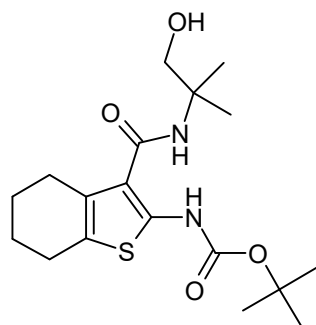
Intermediosa) 3-(4,4-Dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

5

En atmósfera de argón se disolvieron el 3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (180 mg) y el reactivo de Burgess (120 mg) en THF (4,88 ml) y se agitaron a TA durante 1 h hasta que la CCF (n-heptano/EtOAc = 1/1 v/v) indicó que la reacción había finalizado. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa 2 M de KHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc del 0 al 25 % en n-heptano) para dar el producto deseado, el 3-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z = 351,1 [M+H]⁺.

10

15

b) 3-(1-Hidroxi-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

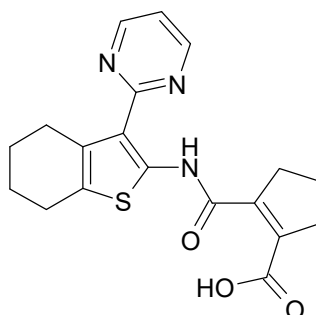
En atmósfera de argón se disolvió a TA el ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (200 mg, preparado de acuerdo con Y. Huang y col., Chem. Biol. Drug Des. 76, 116–129, 2010) en DMF (5 ml). Después, se añadieron el HATU (264 mg), la DIPEA (88,7 mg) y el 2-amino-2-metilpropan-1-ol (63,1 mg) y se agitó la solución de reacción a TA durante 4 h hasta que la CCF (n-heptano/EtOAc = 1/1) indicó que la reacción había finalizado. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa 2 M de KHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc del 0 al 25 % en n-heptano) para dar el compuesto deseado en forma de sólido incoloro (197 mg). EM (IEN) m/z = 369,1 [M+H]⁺.

20

25

Ejemplo 14

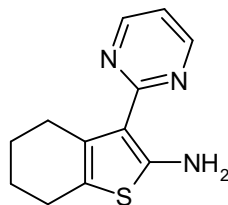
30

Ácido 2-(3-pirimidin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico

Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina y el anhídrido ciclopenteno-1,2-dicarboxílico. Sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 370,1 [M+H]^+$.

5 Intermedio

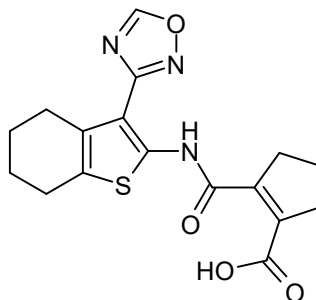
3-(pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina



10 En atmósfera de argón se disolvió a TA el ciclohexanona (491 mg) en etanol (15 ml), se trató con el 2-(pirimidin-2-il)acetoniitrilo (596 mg), la morfolina (1,09 g) y azufre (176 mg) y después se calentó la mezcla a 65°C durante 16 h hasta que la CCF indicó que la reacción había finalizado. Se enfrió la mezcla de reacción a TA y se repartió entre una solución acuosa semisaturada de NH_4Cl y EtOAc. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con
15 EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y después se evaporaron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc del 0 al 20% en n-heptano) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo (512 mg). EM (IEN) $m/z = 232,09 [M+H]^+$.

20 Ejemplo 15

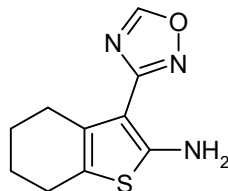
Ácido 2-(3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi)-ciclopent-1-enocarboxílico



25 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina y el anhídrido ciclopenteno-1,2-dicarboxílico en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 360,1 [M+H]^+$.

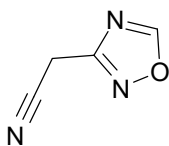
30 Intermedios

a) 3-(1,2,4-Oxadiazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina



35 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 14, intermedio a, a partir de la ciclohexanona y el 2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)acetoniitrilo, en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 222,06 [M+H]^+$.

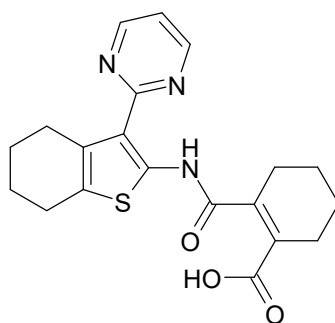
b) 2-(1,2,4-Oxadiazol-3-il)acetoniitrilo



5 En atmósfera de argón se disolvió a TA el 3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol (1,46 g) en DMSO (40 ml), se trató con cianuro sódico (755 mg) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 4,5 h. Después se repartió la mezcla de reacción entre H₂O y EtOAc, se extrajo la fase orgánica con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄ y después se evaporaron al vacío, para dar el compuesto deseado en forma de un líquido de color amarillo (0,949 g), que se usó sin más purificación en el paso siguiente de la reacción. EM (EI): m/z = 109 [M]⁺.

10 Ejemplo 16

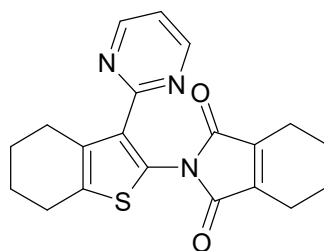
Ácido 2-(3-pirimidin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoil)-ciclohex-1-enocarboxílico



15 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 a partir de la 2-(3-(pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y el hidróxido sódico, en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN) m/z = 384,1 [M+H]⁺.

20 Intermedio

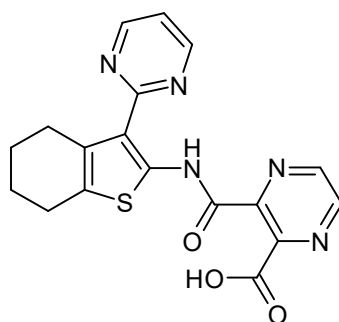
2-(3-(Pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



25 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 3 a partir de la 3-(pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-amina (ejemplo 14, compuesto intermedio) y el anhídrido 3,4,5,6-tetrahidroftálico en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) m/z = 366,1 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 17

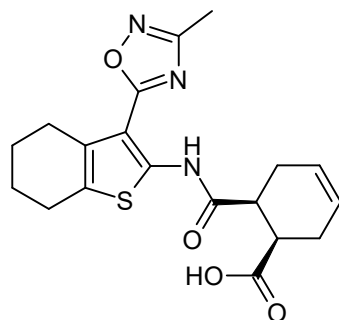
Ácido 3-(3-pirimidin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoil)-pirazin-2-carboxílico



5 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina (ejemplo 14, compuesto intermedio) y el anhídrido 2,3-piridazindicarboxílico en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 382,09 [M+H]^+$.

Ejemplo 18

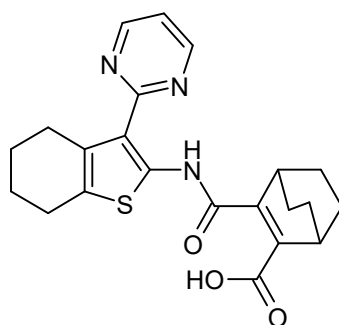
10 Ácido (1RS,6SR)-6-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-3-enocarboxílico



15 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 2, intermedio a) y el anhídrido cis-1,2,3,6-tetrahidro-ftálico, en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) $m/z = 388,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 19

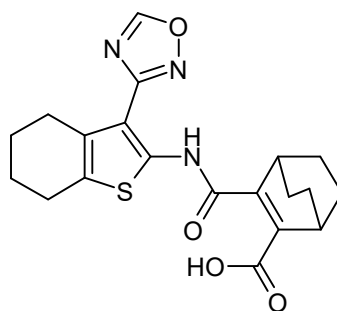
20 Ácido 3-(3-pirimidin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoil)-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



25 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina (ejemplo 14, compuesto intermedio) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 410,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 20

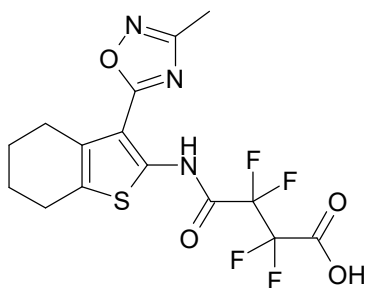
30 Ácido 3-(3-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina (ejemplo 15, intermedio a) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5), en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 400,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 21

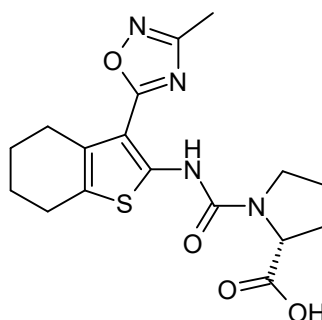
Ácido 2,2,3,3-tetrafluor-N-[3-(3-metil-[1,2,4]oxa-di-azol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il]-succinámico



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-ilamina (ejemplo 2, intermedio a) y el anhídrido tetrafluorsuccínico, en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) $m/z = 406,0 [M-H]^-$.

Ejemplo 22

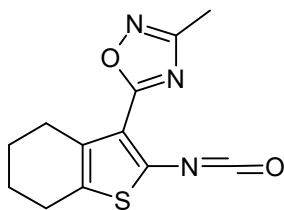
Ácido (R)-1-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoyl]-pirrolidin-2-carboxílico



En atmósfera de argón se suspendió a TA el 5-(2-isocianato-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (111 mg) en CH_2Cl_2 (4 ml), se le añadieron la NEt_3 (43 mg, 58,9 μl) y después el ácido (R)-pirrolidin-2-carboxílico (48,9 mg) y se agitó la mezcla a TA durante 22 h. Después, se repartió la mezcla de reacción entre HCl acuoso 3 M y CH_2Cl_2 , se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y después se evaporaron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH del 0 al 5% en CH_2Cl_2) para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo claro (84 mg). EM (IEN) $m/z = 377,1 [M+H]^+$.

Intermedio

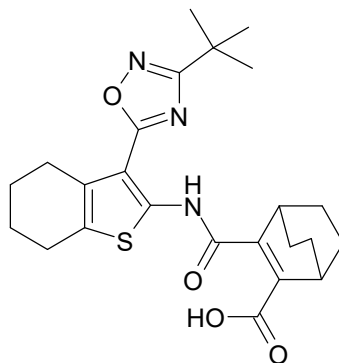
5-(2-isocianato-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol



5 En atmósfera de argón se disolvió a TA la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilamina (ejemplo 2, intermedio a; 100 mg) en THF (4 ml) y después se trató con el carbonato de bis(tricloro-metilo) (101 mg). Después, se calentó la suspensión a 70°C durante 2 h hasta que el análisis por CCF indicó que la reacción ha finalizado. Después, se enfrió la mezcla a TA y retiró el disolvente al vacío, para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo claro. EM (IEN) $m/z = 262,1 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 23

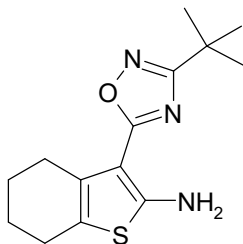
Ácido 3-[3-(5-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



15 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-amina y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico, en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 456,19 [M+H]^+$.

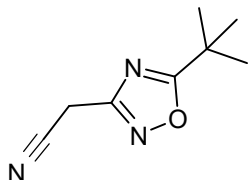
20 Intermedios

a) 3-(5-*terc*-Butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofen-2-amina



25 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 14, intermedio a, a partir de la ciclohexanona y el 2-(5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetonitrilo, en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 278,3 [M+H]^+$.

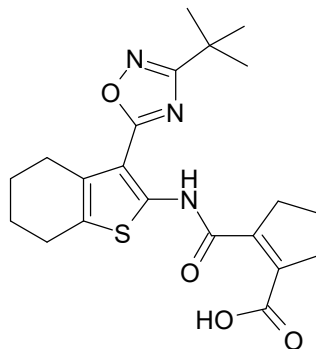
b) 2-(5-*terc*-Butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)acetonitrilo



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, intermedio b, a partir del 5-*terc*-butil-3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol y cianuro sódico, en forma de un líquido incoloro. EM (EI): $m/z = 165 [M]^+$.

Ejemplo 24

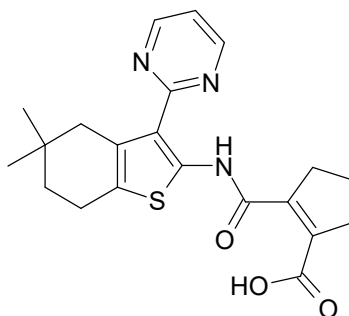
5 Ácido 2-[3-(5-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico



10 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(5-*terc*-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina (ejemplo 23, intermedio a) y el anhídrido ciclopenteno-1,2-dicarboxílico, en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 416,1 [MH]^+$.

15 Ejemplo 25

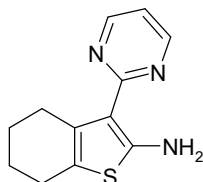
Ácido 2-(5,5-dimetil-3-pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)-ciclopent-1-eno-carboxílico



20 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 5,5-dimetil-3-(pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina y el anhídrido ciclopenteno-1,2-dicarboxílico, en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 398,1 [M+H]^+$.

25 Intermedio

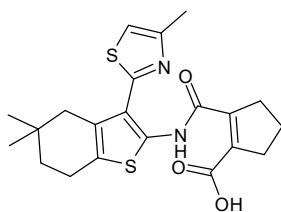
5,5-dimetil-3-(pirimidin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo-[b]tiofeno-2-amina



30 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 14, compuesto intermedio, a partir de la 3,3-dimetil-ciclohexanona, el 2-(pirimidin-2-il)acetonitrilo y azufre, en forma de aceite viscoso. EM (EI): $m/z = 259 [M]^+$.

35 Ejemplo 26

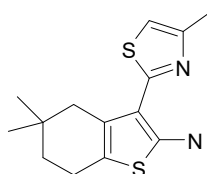
Ácido 2-[5,5-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico



5 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 5,5-dimetil-3-(4-metiltiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina y el anhídrido ciclopenteno-1,2-dicarboxílico, en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 417,1 [MH]^+$.

Intermedio

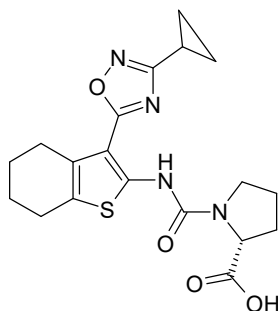
10 5,5-Dimetil-3-(4-metiltiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-amina



15 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 14 compuesto intermedio, a partir de la 3,3-dimetilciclohexanona, el 2-(4-metiltiazol-2-il)acetónitrilo y azufre, en forma de aceite viscoso de color anaranjado. EM (IEN) $m/z = 279,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 27

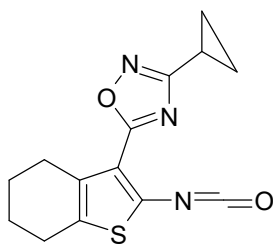
20 Ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoyl]-pirrolidin-2-carboxílico



25 En atmósfera de argón se suspendió a TA el 3-ciclopropil-5-(2-isocianato-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol (101 mg) en CH_2Cl_2 (3,52 ml), se le añadieron la NEt_3 (35,6 mg, 48,7 μ l) y después el ácido (R)-pirrolidin-2-carboxílico (40,5 mg, 352 μ mol) y después se agitó la mezcla a TA durante 16 h. Después se repartió la mezcla de reacción entre HCl acuoso 3 M y CH_2Cl_2 , se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y después se evaporaron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH del 0 al 5% en CH_2Cl_2) para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (68 mg). EM (IEN) $m/z = 403,1 [M+H]^+$.

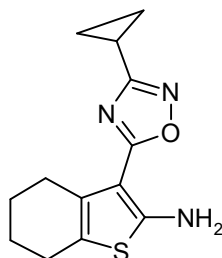
Intermedios

35 a) 3-Ciclopropil-5-(2-isocianato-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol



5 En atmósfera de argón se disolvió a TA la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]-tiofeno-2-amina (294 mg) en THF (11,2 ml) y después se trató con carbonato de bis(triclorometilo) (267 mg, 900 μ mol). Después, se calentó la suspensión a reflujo durante 90 min hasta que el análisis por CCF indicó que la reacción ha finalizado. Después, se enfrió la mezcla a TA y se retiró el disolvente al vacío, para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco mate. EM (IEN) $m/z = 288,1 [M+H]^+$.

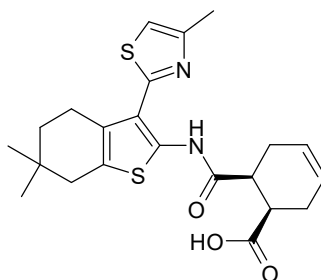
10 b) 3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina



15 En atmósfera de argón se disolvió a TA el 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]-tiofen-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (459 mg, ejemplo 5, intermedio a) en CH_2Cl_2 (10 ml), se trató con TFA (14,5 g, 9,78 ml) y después se agitó la solución a TA durante 40 min hasta que la CCF indicó que la reacción había finalizado (n-heptano/EtOAc = 1/1 v/v). Después, se concentró la mezcla de reacción al vacío, se recogió el residuo en EtOAc, que después se lavó con una solución 2 M de $KHCO_3$ y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente al vacío y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc del 0 al 10 % en n-heptano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (300 mg). EM (IEN) $m/z = 262,1 [M+H]^+$.

20 Ejemplo 28

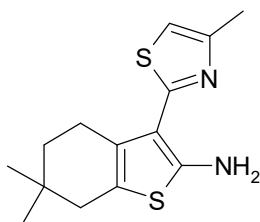
25 Ácido (1RS,6SR)-6-[6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-3-enocarboxílico



30 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 6,6-dimetil-3-(4-metiltiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina y el anhídrido *cis*-1,2,3,6-tetrahidroftálico, en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) $m/z = 431,1 [M+H]^+$.

35 Intermedio

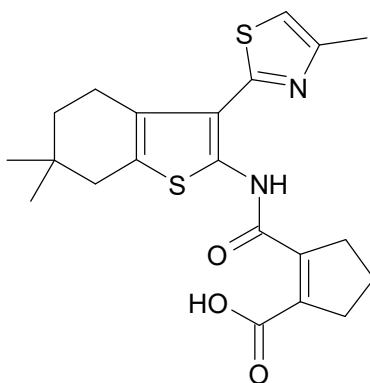
6,6-Dimetil-3-(4-metiltiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-amina



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 14, compuesto intermedio, a partir del 4,4-dimetilciclohexanona, el 2-(4-metiltiazol-2-il)acetonitrilo y azufre, en forma de aceite viscoso anaranjado. EM (IEN) $m/z = 279,09 [M+H]^+$.

Ejemplo 29

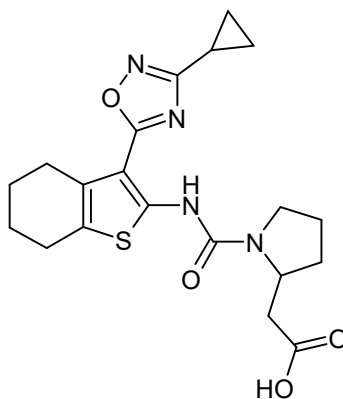
Ácido 2-[6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoyl]-ciclopent-1-eno-carboxílico



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 6,6-dimetil-3-(4-metiltiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno-2-amina (ejemplo 28, compuesto intermedio) y el anhídrido ciclopenteno-1,2-di-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 417,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 30

Ácido {1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoyl]-pirrolidin-2-il}-acético

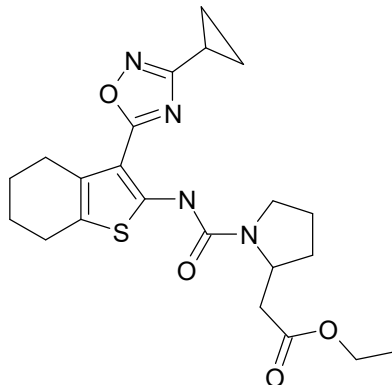


En atmósfera de argón se trató a TA el {1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo-[b]tiofen-2-ilcarbamoyl]-pirrolidin-2-il}-acetato de etilo (280 mg, 630 μmol) en EtOH (9 ml) con NaOH 3 M (840 μl) y se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante 16 h hasta la CCF indicó que la reacción había finalizado. Después, se enfrió la mezcla de reacción a TA y se concentró al vacío. Se reparte el residuo entre HCl acuoso diluido (pH 1) y CH_2Cl_2 . Se separaron las fases y se extrajo la fase orgánica con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y después se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH del 0 al 5% en CH_2Cl_2) para dar el compuesto deseado en forma de sólido amorfo de color pardo (178 mg). EM (IEN) $m/z = 417,3 [M+H]^+$.

Intermedio

a) Éster etílico del ácido {1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-il}-acético

5



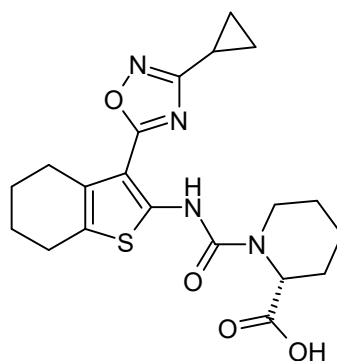
Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27 a partir del 3-ciclopropil-5-(2-isocianato-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol (ejemplo 27, intermedio a) y clorhidrato del pirrolidin-2-ilacetato de etilo, en forma de un sólido de color pardo claro. EM (IEN) $m/z = 445,41 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 31

Ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-piperidin-2-carboxílico

15



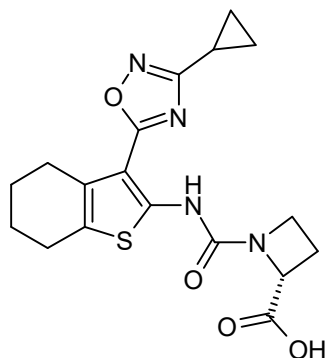
Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27 a partir del 3-ciclopropil-5-(2-isocianato-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol (ejemplo 27, intermedio a) y el ácido (R)-piperidin-2-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco mate. EM (IEN) $m/z = 417,3 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 32

Ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-azetidin-2-carboxílico

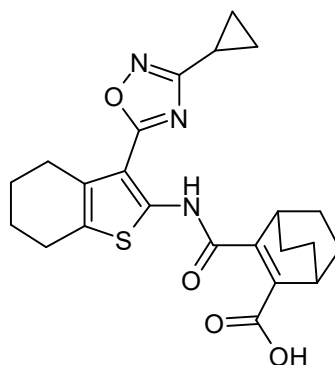
25



5 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27 a partir del 3-ciclopropil-5-(2-isocianato-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol (ejemplo 27, intermedio a) y el ácido (R)-azetidín-2-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco mate. EM (IEN) $m/z = 389,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 33

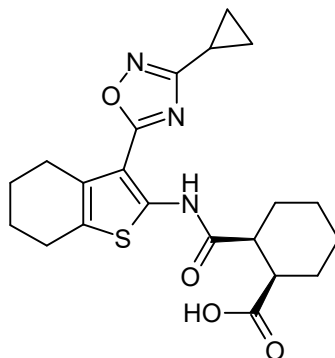
10 Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



15 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-amina (ejemplo 27, intermedio b) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico, en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 440,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 34

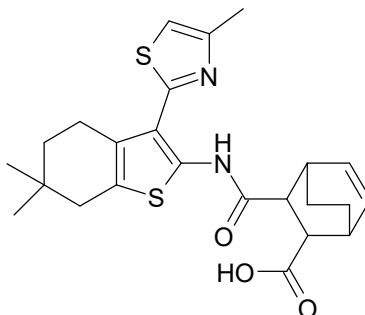
20 Ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-ciclohexanocarboxílico



25 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-amina (ejemplo 27, intermedio b) y el anhídrido cis-1,2-ciclohexanodi-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) $m/z = 416,3 [M+H]^+$.

Ejemplo 35

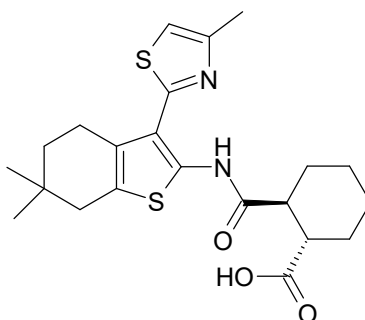
5 Ácido 3-[6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-carboxílico



10 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno-2-amina (ejemplo 28, intermedio b) y el anhídrido endo-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2,3-dicarboxílico, en forma de un sólido de color blanquecino; EM (IEN) $m/z = 457, 1 [M+H]^+$.

Ejemplo 36

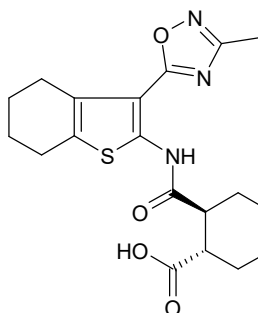
15 Ácido (1SR,2SR)-2-[6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]-ciclohexano-carboxílico



20 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno-2-amina (ejemplo 28, compuesto intermedio) y el anhídrido trans-1,2-ciclohexanodí-carboxílico (NR CAS 14166-21-3), en forma de un sólido de color blanco mate. EM (IEN) $m/z = 433, 1 [M+H]^+$.

Ejemplo 37

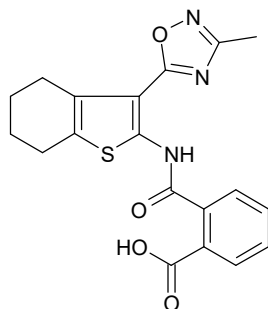
25 Ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]-ciclo-hexano-carboxílico



30 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 2, intermedio a) y el anhídrido trans-1,2-ciclohexanodí-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) $m/z = 390, 1 [M+H]^+$.

Ejemplo 38

Ácido N-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il]-ftalámico



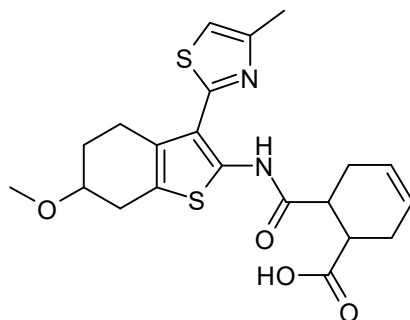
5

Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 2, intermedio a) y el anhídrido ftálico, en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN) m/z = 384,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 39

Ácido 6-[6-metoxi-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-3-eno-carboxílico



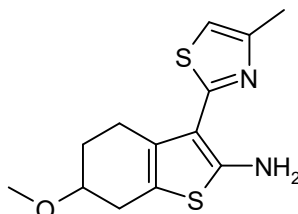
15

Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 6-metoxi-3-(4-metiltiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-amina y el anhídrido cis-1,2,3,6-tetrahidroftálico, en forma de un sólido de color pardo claro. EM (IEN) m/z = 433,1 [M+H]⁺.

20

Intermedio

6-Metoxi-3-(4-metiltiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-amina



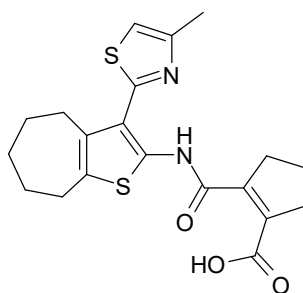
25

Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 14, compuesto intermedio, a partir de la 4-metoxiciclohexanona, el 2-(4-metiltiazol-2-il)acetoniitrilo y azufre, en forma de aceite viscoso de color pardo. EM (IEN) m/z = 281,2 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 40

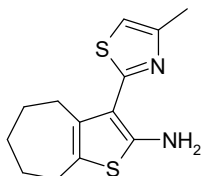
Ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico



5 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(4-metiltiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-2-amina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico, en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 403,1 [M+H]^+$.

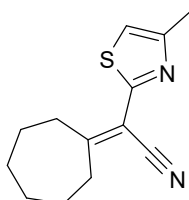
Intermedios

10 a) 3-(4-Metiltiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclo-hepta[b]tiofeno-2-amina



15 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 8, intermedio a, a partir del 2-ciclo-heptiliden-2-(4-metiltiazol-2-il)acetonitrilo y azufre, en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 265,1 [M+H]^+$.

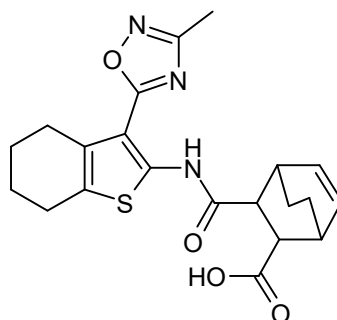
b) 2-Cicloheptiliden-2-(4-metiltiazol-2-il)-acetonitrilo



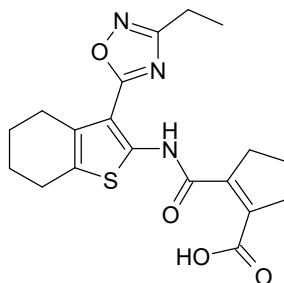
20 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 8, intermedio b, a partir de la cicloheptanona y el 2-(4-metiltiazol-2-il)acetonitrilo, en forma de un aceite viscoso. EM (IEN) $m/z = 233,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 41

25 Ácido (3-(3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi)-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-carboxílico

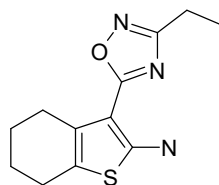


30 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 2, intermedio a) y el anhídrido endo-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2,3-dicarboxílico, en forma de un sólido de color pardo claro. EM (IEN) $m/z = 412,2 [M-H]^-$.

Ejemplo 42Ácido 2-[3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico

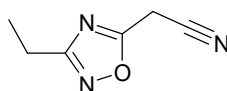
5 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico, en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 388,1 [M+H]^+$.

10

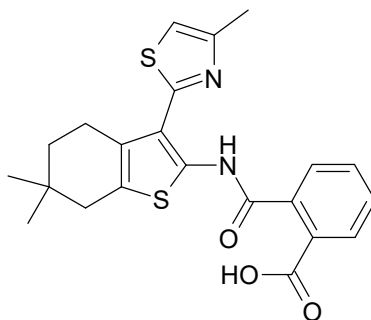
Intermediosa) 3-(3-Etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-amina

15 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 14, compuesto intermedio, a partir de la ciclohexanona, el 2-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetonitrilo y azufre, en forma de un sólido de color pardo claro. EM (IEN) $m/z = 250,1 [M+H]^+$.

20

b) 2-(3-Etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetonitrilo

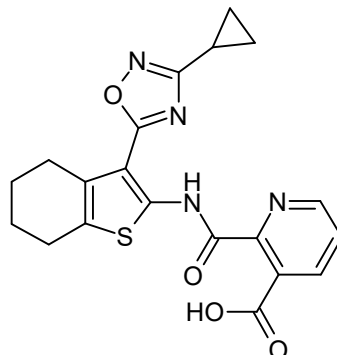
25 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 15, intermedio b, a partir del 5-(clorometil)-3-etil-1,2,4-oxadiazol y cianuro sódico, en forma de un líquido de color naranja. EM (EI): $m/z = 137 [M]^+$.

Ejemplo 43Ácido N-[6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il]-ftalámico

35 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 6,6-dimetil-3-(4-metiltiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina (ejemplo 28, compuesto intermedio) y el anhídrido ftálico, en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN) $m/z = 427,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 44

Ácido 2-{3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il]-ureido}-nicotínico



5

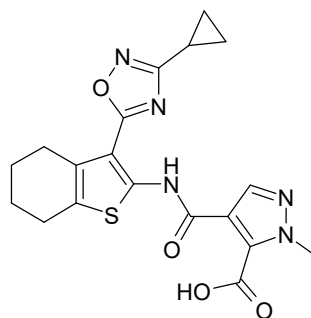
Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27 a partir del 3-ciclopropil-5-(2-isocianato-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol (ejemplo 27, intermedio a) y el ácido 2-aminonicotínico, en forma de un sólido de color blanco mate. EM (IEN) $m/z = 426,1 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 45

Ácido 4-{3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il]-ureido}-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

15



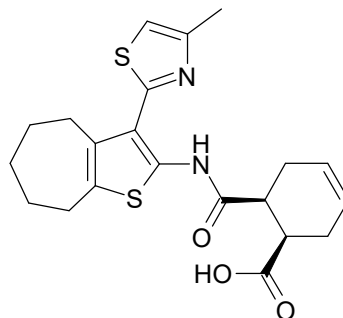
20

Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27 a partir del 3-ciclopropil-5-(2-isocianato-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol (ejemplo 27, intermedio a) y el ácido 4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco mate. EM (IEN) $m/z = 429,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 46

Ácido (1RS,6SR)-6-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il]carbamoil]-ciclohex-3-enocarboxílico

25



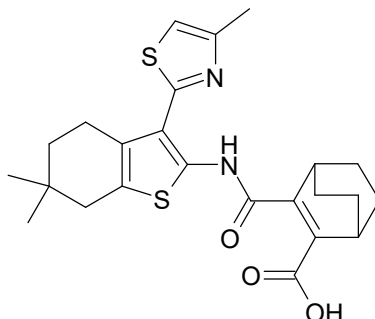
30

Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-amina (ejemplo 40, intermedio a) y el anhídrido cis-1,2,3,6-tetrahidro-ftálico, en forma de un sólido de color pardo oscuro. EM (IEN) $m/z = 417,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 47

Ácido 3-[6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

5



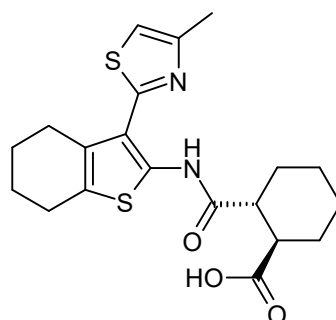
Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-amina (ejemplo 28, compuesto intermedio) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico, en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 457,1 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 48

Ácido (1SR,2SR)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico

15



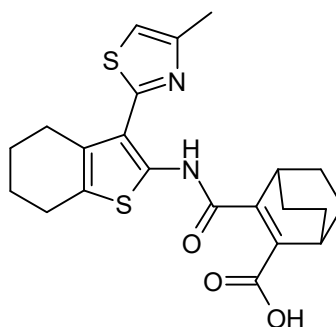
Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 8, intermedio a) y el anhídrido trans-1,2-ciclohexanodi-carboxílico en forma de un sólido de color pardo claro. EM (IEN) $m/z = 405,1 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 49

Ácido 3-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

25

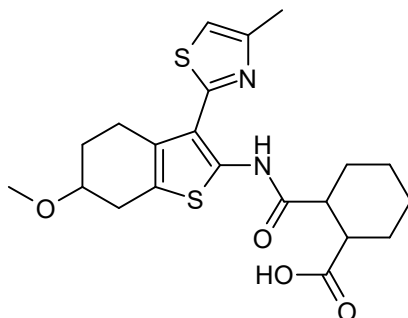


Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 8, intermedio a) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico, en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 429,1 [M+H]^+$.

30

Ejemplo 50

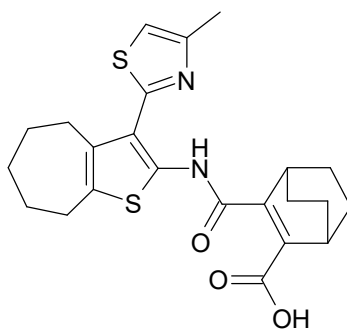
Ácido 2-[6-metoxi-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-ciclohexano-carboxílico



- 5 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 6-metoxi-3-(4-metiltiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina (ejemplo 39, compuesto intermedio) y el anhídrido trans-1,2-ciclohexanodicarboxílico, en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) $m/z = 435,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 51

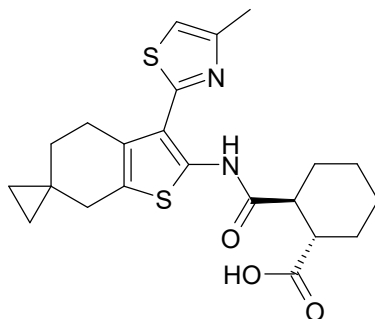
- 10 Ácido 3-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



- 15 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(4-metiltiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-2-amina (ejemplo 40, intermedio a) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico, en forma de un sólido de color pardo claro. EM (IEN) $m/z = 443,3 [M+H]^+$.

20 Ejemplo 52

Ácido (1SR,2SR)-2-[[3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-espiro[1-benzotiofeno-6,1'-ciclopropano]-2-il]-carbamoi]l-ciclohexanocarboxílico

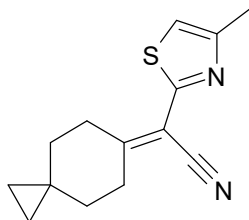


- 25 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(4-metiltiazol-2-il)-5,7-dihidro-4H-espiro[benzo[b]tiofeno-6,1'-ciclopropano]-2-amina y el anhídrido trans-1,2-ciclohexanodicarboxílico, en forma de un sólido de color pardo claro. EM (IEN) $m/z = 431,3 [M+H]^+$.

30

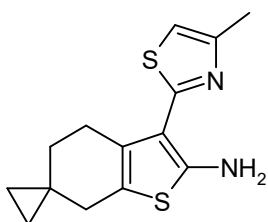
Intermedios

a) 2-(4-Metiltiazol-2-il)-2-(espiro[2.5]octan-6-ilideno)acetonitrilo



- 5 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 8, intermedio b, a partir de la espiro[2.5]octan-6-ona y el 2-(4-metiltiazol-2-il)acetonitrilo, en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN) $m/z = 245,2 [M+H]^+$.

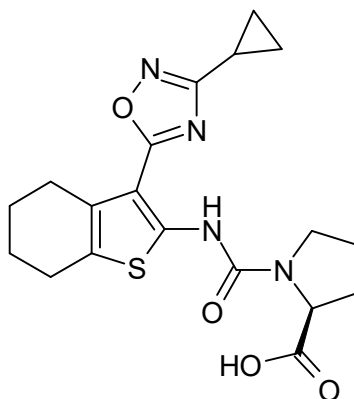
b) 3-(4-Metiltiazol-2-il)-5,7-dihidro-4H-espiro[benzo-[b]tiofeno-6,1'-ciclopropano]-2-amina



- 10 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 8, intermedio a, a partir del 2-(4-metiltiazol-2-il)-2-(espiro[2.5]octan-6-ilideno)acetonitrilo y azufre, en forma de una goma de color pardo oscuro. EM (IEN) $m/z = 277,0 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 53

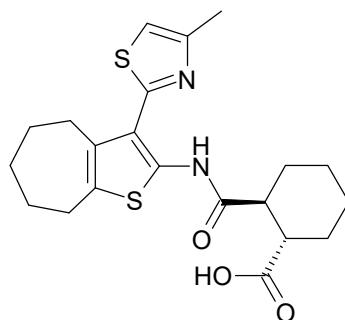
Ácido (S)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-pirrolidin-2-
 20 carboxílico



- 25 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27 a partir del 3-ciclopropil-5-(2-isocianato-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol (ejemplo 27, intermedio a) y la (S)-prolina, en forma de un sólido de color blanco mate. EM (IEN) $m/z = 403,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 54

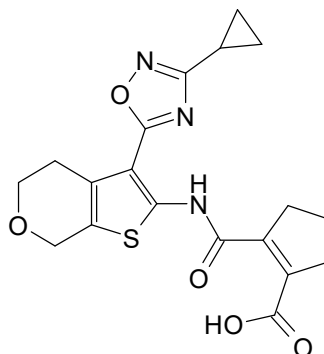
30 Ácido (1SR,2SR)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-ciclohexano-
carboxílico



5 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 2 a partir de la 3-(4-metilthiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-2-amina (ejemplo 40, intermedio a) y el anhídrido trans-1,2-ciclohexanodi-carboxílico, en forma de un sólido de color pardo claro. EM (IEN) $m/z = 417,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 55

10 Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi]l-ciclopent-1-eno-carboxílico

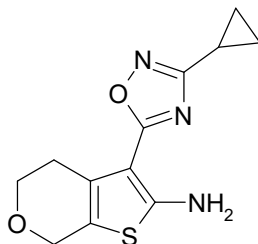


15 A una solución de la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirano-2-amina (0,1 g, 380 μmol) en CH_3CN (8 ml) se le añadieron el DBU (116 mg, 114 μl , 760 μmol) y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (57,7 mg, 418 μmol , NR CAS 3205-94-5) y se agitó la solución de color amarillo a 65°C durante 2,75 h. Se vertió la mezcla de reacción en una solución acuosa 1 M de HCl y EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido de color amarillo (0,09 g; 59%). EM (IEN) $m/z = 402,11 [M+H]^+$.

20

Intermedio

25 3-(3-Ciclopropil-1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina



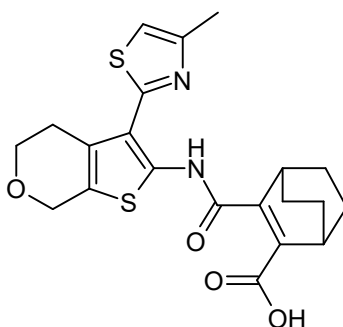
30 A una solución del (3-ciclopropil-1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (1 g, 6,7 mmol, Princeton BioMolecular Research, Inc.) en EtOH (33 ml) se le añadieron la dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (671 mg, 6,7 mmol, NR CAS 23462-75-1) y azufre (215 mg, 6,7 mmol) y se agitó la suspensión de color amarillo claro a 50°C durante 30 min. A esta mezcla se le añadió por goteo durante 10 min la morfina (39,2 g, 39,2 ml, 450 mmol), para dar una solución de color pardo, que se agitó a 50°C durante 50 min. Se vertió la mezcla de reacción sobre H_2O (250 ml) y EtOAc (200 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa tres veces con EtOAc (3 x 100 ml), se lavaron las fases orgánicas con

salmuera (150 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice, usando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 40:60). Sólido de color amarillo (1,42 g; 80%). EM (IEN) $m/z = 264,1 [M+H]^+$.

5

Ejemplo 56

Ácido 3-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



10

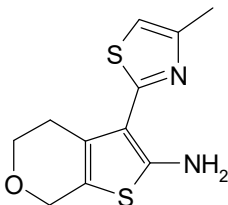
A una solución de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,7-di-hidro-4H-tieno[2,3-c]pirano-2-amina (0,1 g, 396 μmol) en Et_2O (5 ml) se le añadió el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (77,7 mg, 436 μmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 26 h. Se filtró la suspensión y se lavó con Et_2O . Sólido de color pardo (0,1 g; 58%). EM (IEN) $m/z = 431,11 [M+H]^+$.

15

Intermedios

a) 3-(4-Metil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina

20

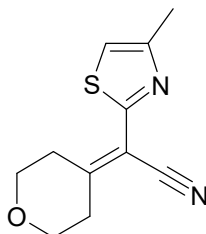


A una solución del 2-(4-metil-tiazol-2-il)-2-(2H-piran-4(3H,5H,6H)-ilideno)acetonitrilo (329 mg, 1,49 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadieron el DBU (568 mg, 558 μl , 3,73 mmol) y azufre (47,8 mg, 1,49 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 65°C durante 2 h. Se vertió la solución de color oscuro sobre 30 ml de una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10% y 30 ml de EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con 30 ml de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (Flashmaster) y que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 60:40). Sólido de color amarillo (294 mg, 78%). EM (IEN) $m/z = 253,046 [M+H]^+$.

25

30

b) (4-Metil-tiazol-2-il)-(tetrahidro-piran-4-ilideno)-acetonitrilo



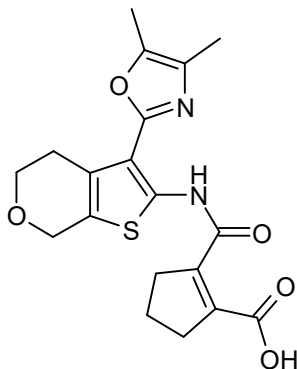
35

A una solución de la tetrahidro-4H-piran-4-ona (200 mg, 2,0 mmol, NR CAS 143562-54-3) en tolueno (8 ml) se le añadieron el 2-(4-metil-tiazol-2-il)acetonitrilo (276 mg, 2,0 mmol, NR CAS 19785-39-8) y el NH_4OAc (308 mg, 4,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 18 h, se vertió sobre 30 ml de una solución acuosa al 10% de $NaHCO_3$ % y 30 ml de EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa por segunda vez con 30 ml de EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con 30 ml de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se

concentraron al vacío. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice empleando un sistema MPLC (Flashmaster) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 40:60). Sólido de color amarillo claro(351 mg, 79,8%). EM (IEN) m/z = 221,074 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 57

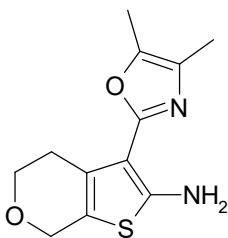
Ácido 2-[3-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi]l]-ciclopent-1-enocarboxílico



10 A una solución de la 3-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina (72 mg, 288 μ mol) en Et₂O (3 ml) se le añadieron el anhídrido del ácido 1-ciclo-penteno-1,2-dicarboxílico (43,7 mg, 316 μ mol, NR CAS 3205-94-5) y la DMAP (1,76 mg, 14,4 μ mol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 18 h y después se concentró al vacío. Se purificó el residuo de color amarillo restante por HPLC preparativa (columna Gemini NX) con un gradiente (de 80:20 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido de color amarillo (58 mg, 52%). EM (IEN) m/z = 389,117 [M+H]⁺.

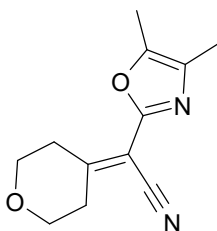
Intermedios

20 a) 3-(4,5-Dimetil-oxazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilamina



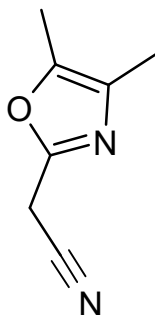
25 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del (4,5-di-metil-oxazol-2-il)-(tetrahidro-piran-4-ilideno)-acetonitrilo y usando un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (60%). EM (IEN) m/z = 251,086 [M+H]⁺.

b) (4,5-Dimetil-oxazol-2-il)-(tetrahidro-piran-4-ilideno)-acetonitrilo



30 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la dihidro-2H-piran-4(3H)-ona y el (4,5-dimetil-oxazol-2-il)-acetonitrilo y usando un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 70:30) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo claro(55%). EM (IEN) m/z = 219,113 [M+H]⁺.

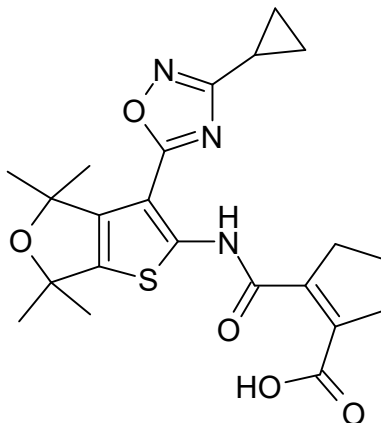
35 c) (4,5-Dimetil-oxazol-2-il)-acetonitrilo



5 A una suspensión de cianuro sódico (404 mg, 8,24 mmol) en CH₃CN (4,8 ml) se le añadió el 15-corona-5 (908 mg, 816 μ l, 4,12 mmol, NR CAS 33100-27-5) y se agitó la suspensión a TA durante 45 minutos. A esta mezcla se le añadió por goteo durante 30 minutos una solución del 2-(clorometil)-4,5-dimetiloxazol (300 mg, 2,06 mmol, Enamine Ltd.) en CH₃CN (2,4 ml). Se agitó la suspensión de color amarillo claro a TA durante 18 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre 30 ml de H₂O y 30 ml de EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa una segunda vez con 30 ml de EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 70:30). Líquido de color pardo claro (156 mg, 56%) EM (IEN): m/z = 137,071 [M+H]⁺.

Ejemplo 58

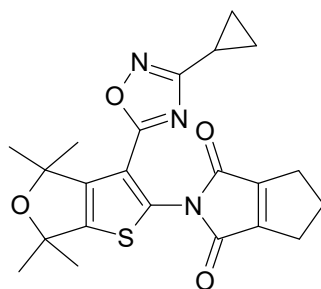
15 Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,4,6,6-tetrametil-4,6-dihidro-tieno[2,3-c]furan-2-il-carbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico



20 A una solución de la 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]-oxa-diazol-5-il)-4,4,6,6-tetrametil-4,6-dihidro-tieno[2,3-c]-furan-2-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]pirrol-1,3-diona (0,06 g, 141 μ mol) en THF (1 ml) se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (423 μ l, 423 μ mol) y se agitó la mezcla amarilla a TA durante 1,75 h. A la mezcla de reacción se le añadieron el TBME (10 ml) y H₂O (3 ml) y se le añadió por goteo ácido clorhídrico 1 M (423 μ l, 423 μ mol). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces con TBME (10 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se recogió el residuo en TBME y se filtró la suspensión resultante para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,04 g; 64%). EM (IEN) m/z = 444,16 [M+H]⁺.

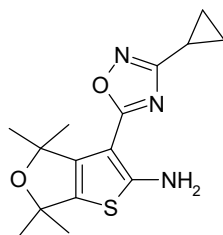
Intermedios

30 a) 2-[3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,4,6,6-tetrametil-4,6-dihidro-tieno[2,3-c]furan-2-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]pirrol-1,3-diona



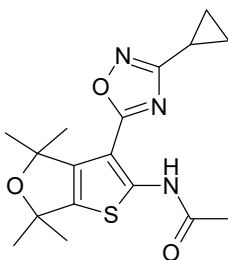
5 A una solución de la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4,6,6-tetrametil-4,6-dihidrotieno[3,2-c]furano-2-amina (0,08 g, 262 μmol) en Et_2O (6 ml) se le añadieron el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (39,8 mg, 288 μmol) y la DMAP (1,6 mg, 13,1 μmol), se agitó la mezcla de reacción a TA durante 51 h y después se calentó a reflujo durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se le añadieron Et_2O (4 ml), el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (43,4 mg, 314 μmol) y la DMAP (16,0 mg, 131 μmol) y se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante una noche. Se evaporó la mezcla de reacción, se recogió el residuo en CH_3CN (6,00 ml), se trató con el DBU (79,8 mg, 79,0 μl , 524 μmol) y el anhídrido 1-ciclo-penteno-1,2-dicarboxílico (39,8 mg, 288 μmol) y se agitó a 65°C durante 1,25 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre una solución acuosa 1 M de HCl y EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se concentraron. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (de 100:0 a 75:25). Se combinaron las fracciones que contienen producto, se evaporaron y se purificó el residuo por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Espuma de color amarillo claro (0,068 g; 61%). EM (IEN) $m/z = 426,15$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4,6,6-tetrametil-4,6-dihidrotieno[3,2-c]furano-2-amina



20 A una suspensión de la N-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-4,4,6,6-tetrametil-4,6-dihidro-tieno[2,3-c]furan-2-il]-acetamida (0,122 g, 351 μmol) en MeOH (3 ml) se le añadió el metóxido sódico (solución 5,4 M en MeOH, 81,3 μl , 439 μmol). Se agitó la solución de color amarillo claro resultante a TA durante 7 h y después se vertió sobre una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc, se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando un sistema MPLC, que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 65:35). Sólido incoloro (0,083 g; 77%). EM (IEN) $m/z = 306,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

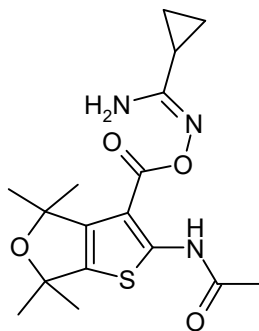
30 c) N-[3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,4,6,6-tetrametil-4,6-dihidro-tieno[2,3-c]furan-2-il]-acetamida



35 A una solución de la (Z)-N-(3-((amino(ciclopropil)-metilenoaminooxi)carbonil)-4,4,6,6-tetrametil-4,6-dihidro-tieno[3,2-c]furan-2-il)acetamida (0,197 g, 539 μmol) en THF (4 ml) se le añadió el TBAF (solución 1 M en THF, 4,31 ml, 4,31 mmol) y se agitó la solución de color pardo claro a reflujo durante 2,75 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con

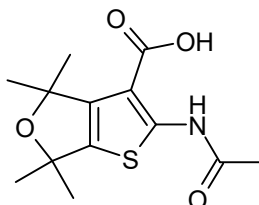
gel de sílice y se concentraron. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Sólido incoloro (0,126 g; 67%). EM (IEN) $m/z = 348,14 [M+H]^+$.

- 5 d) (Z)-N-(3-((Amino(ciclopropil)metilenoamino)oxi)-carbonil)-4,4,6,6-tetrametil-4,6-dihidrotieno[3,2-c]furan-2-il)acetamida



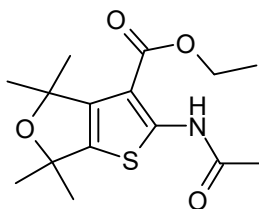
- 10 A una solución del ácido 2-acetilamino-4,4,6,6-tetra-metil-4,6-dihidro-tieno[2,3-c]furano-3-carboxílico (0,193 g, 681 μmol) en DMF (3,00 ml) se le añadieron el HATU (259 mg, 681 μmol) y la DIPEA (88,0 mg, 119 μl , 681 μmol) seguido de (Z)-N'-hidroxiciclopropanocarboximidamida (68,2 mg, 681 μmol , NR CAS 51285-13-3) y se agitó la solución de color amarillo a TA durante 16,75 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas dos veces con H_2O y una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 10 g de gel de sílice usando un sistema MPLC, que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Sólido de color pardo claro (0,2 g; 82%). EM (IEN) $m/z = 366,15 [M+H]^+$.

- 20 e) Ácido 2-acetilamino-4,4,6,6-tetrametil-4,6-dihidro-tieno[2,3-c]furano-3-carboxílico



- 25 A una solución del éster etílico del ácido 2-acetilamino-4,4,6,6-tetrametil-4,6-dihidro-tieno[2,3-c]furano-3-carboxílico (0,52 g, 1,67 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió H_2O (3 ml). Se trató la suspensión de color amarillo claro resultante con monohidratado de LiOH (105 mg, 2,5 mmol) y se agitó a TA durante 45 min. Se instala el calentamiento y se continuó la agitación a 60°C durante 2 h. Se evaporó el disolvente orgánico, se diluyó la suspensión acuosa restante con EtOAc y H_2O y se separaron las fases. Se lavaron las fases acuosas dos veces con EtOAc y se combinaron, después se ajustó el pH a aproximadamente 2 usando HCl acuoso 1 M y se extrajeron en tres veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo claro (0,197 g; 41%). EM (IEN) $m/z = 282,01 [M-H]^-$.

- 30 f) Éster etílico del ácido 2-acetilamino-4,4,6,6-tetrametil-4,6-dihidro-tieno-[2,3-c]furano-3-carboxílico

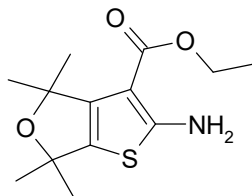


- 35 A una solución del éster etílico del ácido 2-amino-4,4,6,6-tetrametil-4,6-di-hidro-tieno[2,3-c]furano-3-carboxílico (0,61 g, 2,26 mmol) en CH_3CN (10 ml) se le añadió la DMAP (415 mg, 3,4 mmol). A la solución de color rojo claro se le añadió por goteo el AcCl (213 mg, 193 μl , 2,72 mmol) durante 10 minutos y se continuó la agitación a TA durante 2,5 h. Se vertió la suspensión de color pardo claro sobre una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se concentraron. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una

- 40

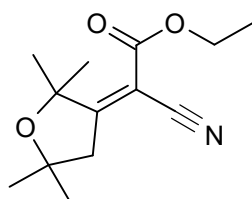
columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (ISCO) que eluyó con un gradiente de n-heptano:TBME (de 100:0 a 65:35). Sólido de color pardo claro (0,444 g; 63%). EM (IEN) m/z = 312,2 [M+H]⁺.

5 g) Éster etílico del ácido 2-amino-4,4,6,6-tetrametil-4,6-dihidro-tieno[2,3-c]-furan-3-carboxílico



10 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del éster etílico del ácido ciano-[2,2,5,5-tetrametil-dihidro-furan-(3Z)-ilideno]-acético y usando un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 65:35) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo claro (24%). EM (IEN) m/z = 270,116 [M+H]⁺.

h) Éster etílico del ácido ciano-[2,2,5,5-tetrametil-dihidro-furan-(3Z)-ilideno]-acético

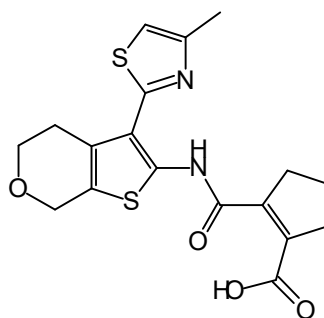


15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la 2,2,5,5-tetrametil-dihidro-furan-3-ona (NR CAS 5455-94-7) y el éster etílico del ácido ciano-acético y usando un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50) para la purificación cromatográfica. Aceite incoloro (29%). EM (IEN) m/z = 236,13 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 59

Ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico



25

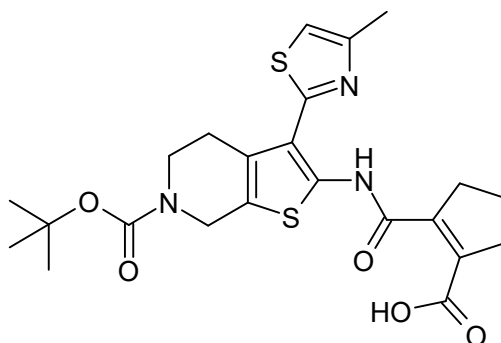
Se preparó el compuesto de modo similar al ejemplo 56, a partir de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilamina (ejemplo 56, intermedio a) y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico. Sólido de color pardo (56%). EM (IEN) m/z = 391,08 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 60

Éster *terc*-butílico del ácido 2-[(2-carboxi-ciclopent-1-enocarbonil)-amino]-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxílico

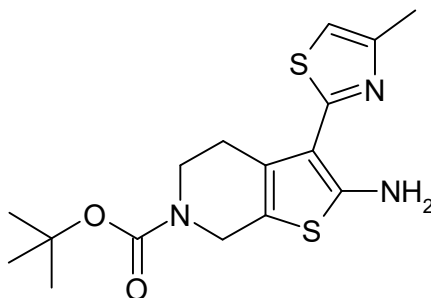
35



5 Se preparó el compuesto de modo similar al ejemplo 55, a partir del éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxílico y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico a 65°C durante 18 h. Sólido de color pardo claro (6%). EM (IEN) $m/z = 490,146 [M+H]^+$.

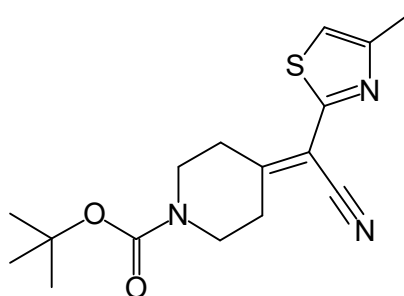
Intermedios

10 a) Éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxílico



15 Se preparó el compuesto de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del éster *terc*-butílico del ácido 4-[ciano-(4-metil-tiazol-2-il)-metileno]-piperidin-1-carboxílico. Espuma de color amarillo (75%). EM (IEN) $m/z = 352,115 [M+H]^+$.

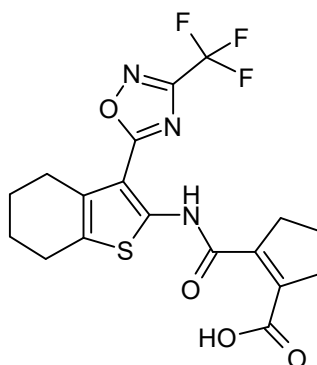
b) Éster *terc*-butílico del ácido 4-[ciano-(4-metil-tiazol-2-il)-metileno]-piperidin-1-carboxílico



20 Se preparó el compuesto de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir del 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y el 2-(4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo. Aceite de color amarillo (71%). EM (IEN) $m/z = 320,143 [M+H]^+$.

Ejemplo 61

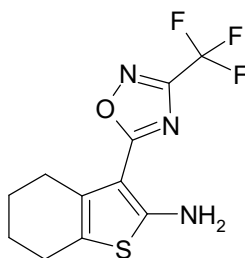
25 Ácido 2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tíofen-2-ilcarbamoyl]-ciclopent-1-enocarboxílico



5 Se preparó el compuesto de modo similar al ejemplo 55 a partir de la 3-(3-(trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico y se purificó por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC, que eluyó con un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 100:0 a 95:5). Sólido de color amarillo (70%). EM (IEN) m/z = 428,09 [M+H]⁺.

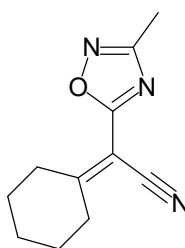
Intermedios

10 a) 3-(3-(Trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina



15 Se preparó el compuesto de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del ciclohexiliden-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo usando un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 85:15) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo claro (73%). EM (EI): m/z = 289 [M].

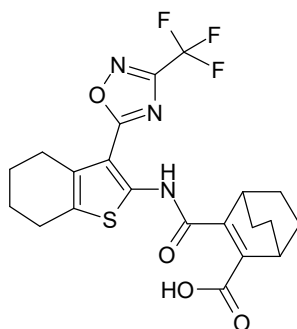
b) Ciclohexiliden-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo



20 Se preparó el compuesto de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la ciclohexanona y el 2-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetonitrilo (NR CAS 1308384-47-5). Aceite amarillo (61%). EM (EI): m/z = 257 [M].

25 Ejemplo 62

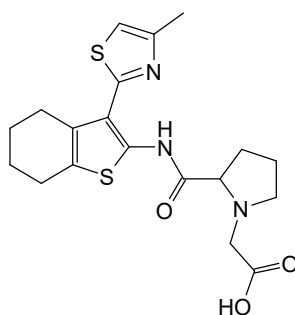
30 Ácido 3-[3-(3-(trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55 a partir de la 3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxa-diazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina (ejemplo 61, intermedio a) y el anhídrido biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico a 65°C después de un tiempo de reacción de 4 h. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando un sistema MPLC (ISCO) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 40:60). Sólido de color amarillo (77%). EM (IEN) m/z = 468,12 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 63

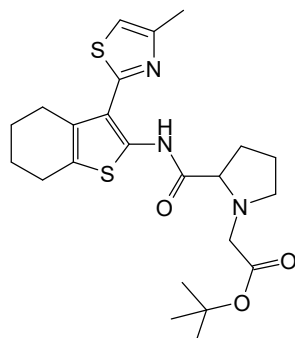
Ácido {2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]-pirrolidin-1-il}-acético



15 A una solución del 2-(2-(3-(4-metiltiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi)pirrolidin-1-il)acetato de *terc*-butilo (0,022 g, 47,7 μmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadieron el TFA (109 mg, 73,4 μl, 953 μmol) y el anisol (5,67 mg, 5,73 μl, 52,4 μmol), se agitó la solución de color pardo a TA durante 2,75 h y se le añadió otro baño de TFA (109 mg, 73,4 μl, 953 μmol). Después de agitar un total de 7 h se trató la mezcla de reacción con tolueno (1 ml) y se evaporó. Se purificó el producto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido de color pardo claro (0,014 g; 72%). EM (IEN) m/z = 406,13 [M+H]⁺.

Intermedios

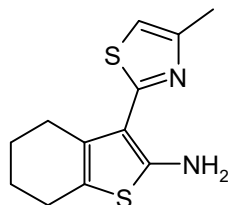
25 a) 2-(2-(3-(4-Metiltiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi)pirrolidin-1-il)acetato de *terc*-butilo



30 A una solución de la 3-(4-metiltiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina (0,1 g, 399 μmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se le añadieron el 1-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-pirrolidin-2-carboxilato de litio (104 mg, 399 μmol), el tetrafluorborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (120 mg, 439 μmol) y la DIPEA (103 mg, 140 μl, 799 μmol) y se agitó la solución de color pardo a TA durante 19 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre una solución acuosa saturada de NH₄Cl y CH₂Cl₂ y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa tres veces con CH₂Cl₂. Se secaron las fases orgánicas con

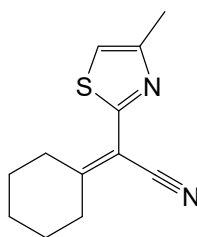
MgSO₄, se filtraron, se tratan con gel de sílice y se concentraron. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 60:40). Sólido de color pardo claro (0,024 g; 13%). EM (IEN) m/z = 462,19 [M+H]⁺.

5 b) 3-(4-Metiltiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]-tiofeno-2-amina



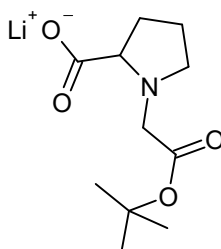
10 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del ciclohexiliden-(4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo después de un tiempo de reacción de 2 h a 65°C. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice empleando un sistema MPLC (Flashmaster) y que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 70:30). Aceite de color pardo claro (68%). EM (IEN) m/z = 251,067 [M+H]⁺.

15 c) Ciclohexiliden-(4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo



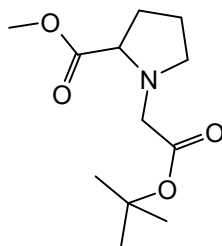
20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la ciclohexanona y el 2-(4-metil-tiazol-2-il)acetonitrilo después de un tiempo de reacción de 18 h a 100°C. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (Flashmaster) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 75:35). Sólido de color amarillo (67%). EM (IEN) m/z = 219,095 [M+H]⁺.

25 d) 1-(2-terc-Butoxi-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de litio



30 Se trató una solución turbia del 1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (0,15 g, 617 μmol) en dioxano (1,5 ml) y H₂O (1,5 ml) con monohidrato de hidróxido de litio (25,9 mg, 617 μmol) y se agitó a TA durante 2,75 h. Se evaporó la mezcla de reacción y se secó a alto vacío a TA Sólido incoloro (0,131 g, 90%) que se usó en el paso siguiente sin más purificación.

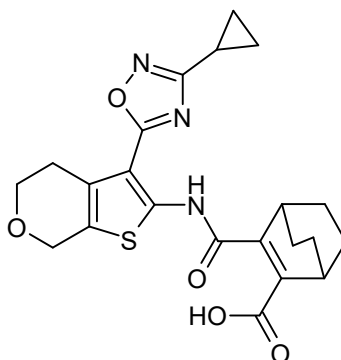
35 e) 1-(2-terc-Butoxi-2-oxoetil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo



5 A una suspensión enfriada con hielo del clorhidrato del pirrolidin-2-carboxilato de metilo (0,5 g, 3,02 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió el NaH (290 mg, 6,64 mmol). Se agitó la suspensión incolora a TA durante 30 min y se le añadió el 2-bromoacetato de *terc*-butilo (648 mg, 491 μ l, 3,32 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 4 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre una solución acuosa saturada de NH₄Cl y EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas dos veces con H₂O y una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se tratan con gel de sílice y se evaporaron. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 65:35). Aceite incoloro (0,561 g; 76%). EM (IEN) m/z = 244,15 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

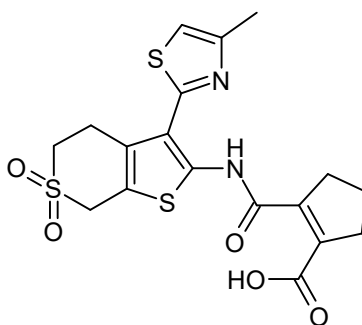
15 Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]pirano-2-ilcarbamoi]l]-biciclo[2.2.2]-oct-2-eno-2-carboxílico



20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55 a partir de la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirano-2-amina (ejemplo 55, compuesto intermedio) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 2,75 h a 65°C. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 10 g de gel de sílice usando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de n-heptano:TBME (de 100:0 a 0:100). Sólido de color amarillo (82%). EM (IEN) m/z = 442,14 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 65

Ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-6,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-6λ6-tieno[2,3-c]tiopiran-2-ilcarbamoi]l]-ciclopent-1-enocarboxílico



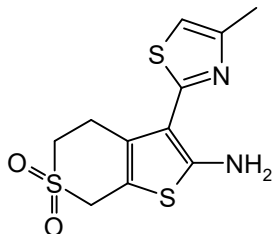
30 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57 a partir de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-6,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-6λ6-tieno[2,3-c]tiopiran-2-ilamina y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 64 h a TA. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 10 g de gel

de sílice usando un sistema MPLC (Flashmaster) que eluyó con un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 100:0 a 90:10). Sólido de color pardo (21%). EM (IEN) m/z = 439,09 [M+H]⁺.

Intermedios

5

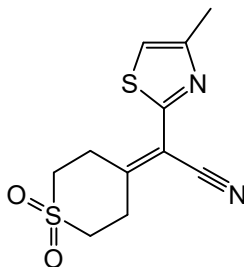
a) 3-(4-metil-tiazol-2-il)-6,6-dioxo-4,5,6,7-tetra-hidro-1λ6-tieno[2,3-c]tiopiran-2-ilamina



10 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, a partir del (1,1-dioxo-tetrahidro-1λ6-tiopiran-4-ilideno)-(4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo después de un tiempo de reacción de 2 h a 65°C. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice empleando un sistema MPLC (Flashmaster) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 60:40). Sólido de color rojo (27%). EM (IEN) m/z = 301,014 [M+H]⁺.

15

b) (1,1-dioxo-tetrahidro-1λ6-tiopiran-4-ilideno)-(4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo

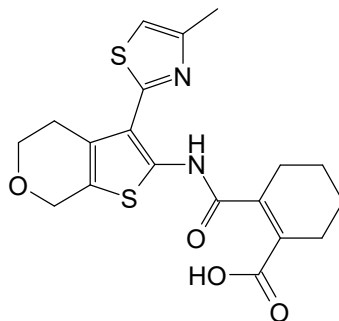


20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la 1,1-dioxo-tetrahidro-tiopiran-4-ona y el 2-(4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo después de un tiempo de reacción de 25 h a 100°C. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Sólido de color pardo (19%). EM (IEN) m/z = 269,041 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 66

Ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]pirano-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico

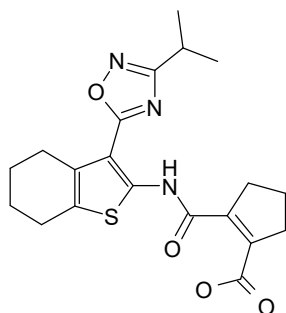


30

35 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56 a partir de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirano-2-amina (ejemplo 56, intermedio a) y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0) después de un tiempo de reacción de 22 h a TA Se filtró la suspensión de color amarillo y se lavó con Et₂O. Sólido de color amarillo claro (28%). EM (IEN) m/z = 405,09 [M+H]⁺.

Ejemplo 67

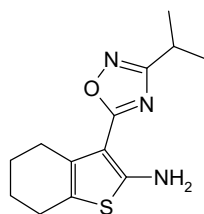
Ácido 2-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]-ciclopent-1-eno-carboxílico



5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56 a partir de la 3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 20 h a TA Se filtró la suspensión de color amarillo y se lavó con una pequeña cantidad de Et₂O. Sólido de color amarillo (3%). EM (IEN) m/z = 402,15 [M+H]⁺. Se purificaron las aguas madres por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%) para dar un segundo lote del compuesto del título. Sólido de color amarillo (80%). EM (IEN) m/z = 402,15 [M+H]⁺.

Intermedios

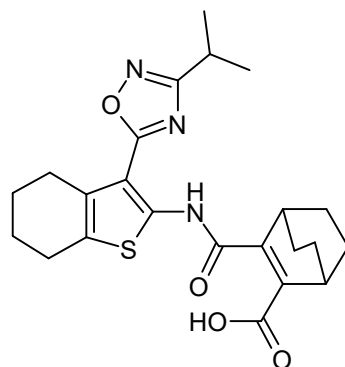
15 a) 3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofeno-2-amina



20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, compuesto intermedio, a partir del 2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetonitrilo y la ciclohexanona después de un tiempo de reacción de 2,5 h a 50°C. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 10 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (ISCO) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 65:35). Sólido de color blanquecino (57%). EM (IEN) m/z = 264,12 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 68

Ácido 3-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



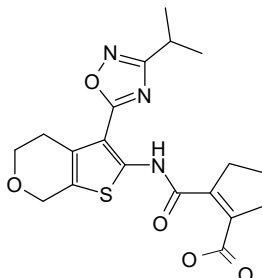
30 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56 a partir de la 3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina (ejemplo 67, intermedio a) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 20 h a TA Se filtró la suspensión de color amarillo claro y se lavó con una pequeña cantidad de Et₂O. Se purificaron las aguas madres por HPLC preparativa (columna Gemini NX)

35

usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Goma de color amarillo (50%). EM (IEN) m/z = 442,18 [M+H]⁺.

Ejemplo 69

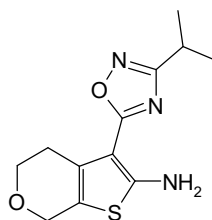
5 Ácido 2-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico



10 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, a partir de la 3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirano-2-amina y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 22,5 h a TA Se purificó el producto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido de color amarillo (76%). EM (IEN) m/z = 404,13 [M+H]⁺.

15 Intermedio

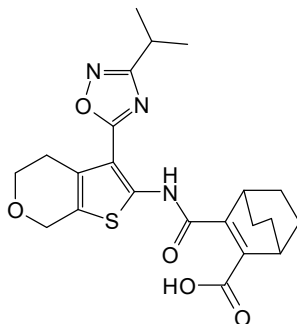
3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirano-2-amina



20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, compuesto intermedio, a partir del 2-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetonitrilo y la dihidro-2H-piran-4(3H)-ona después de un tiempo de reacción de 3 h a 50°C. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (ISCO) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 65:35). Sólido de color blanquecino (63%). EM (IEN) m/z = 266,10 [M+H]⁺.

Ejemplo 70

30 Ácido 3-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]-oct-2-eno-2-carboxílico

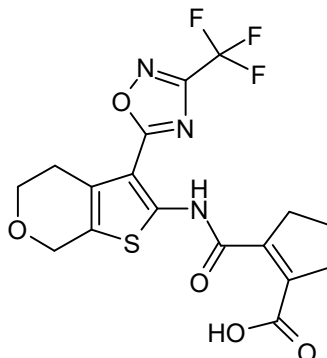


35 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56 a partir de la 3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirano-2-amina (ejemplo 69, intermedio a) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 22,5 h a TA Se purificó el compuesto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido de color amarillo (8%). EM (IEN) m/z = 444,16 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

Ácido 2-[3-(3-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico

5

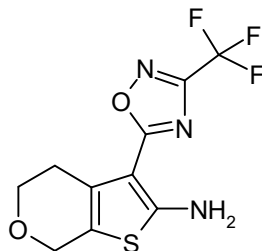


Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56 a partir de la 3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirano-2-amina y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 69 h a TA. Se purificó el compuesto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido de color pardo claro (2%). EM (IEN) m/z = 428,05 [M-H]⁻.

15

Intermedios

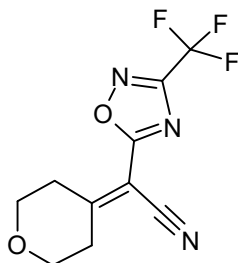
a) 3-(3-(Trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirano-2-amina



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del 2-(2H-piran-4(3H,5H,6H)-ilideno)-2-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetonitrilo después de un tiempo de reacción de 2 h a 65°C. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (Flashmaster) que eluyó con un gradiente de n-heptano:TBME (de 100:0 a 60:40). Sólido de color naranja (22%); EM (IEN): 290,02 [M-H]⁻.

25

b) 2-(2H-Piran-4(3H,5H,6H)-ilideno)-2-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetonitrilo



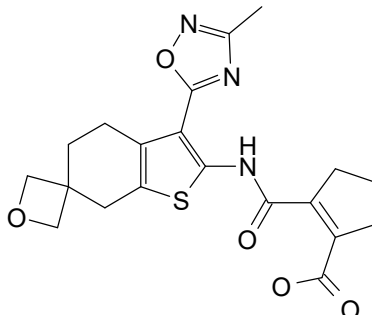
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la dihidro-2H-piran-4(3H)-ona y el 2-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetonitrilo después de un tiempo de reacción de 17 h a 100°C. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (Flashmaster) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Aceite de color pardo (62%) EM (EI): m/z = 259 [M].

35

Ejemplo 72

Ácido 2-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-espiro[benzo[b]tiofeno-6,3'-oxetano]-2-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico

5

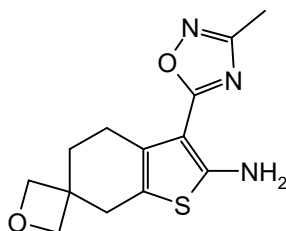


Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57 a partir de la 3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-espiro[benzo[b]tiofeno-6,3'-oxetan]-2-amina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 28 h a TA Se purificó el producto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido de color amarillo (26%). EM (IEN) m/z = 416,13 [M+H]⁺.

Intermedios

15

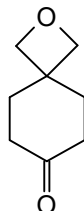
a) 3-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-espiro[benzo[b]tiofeno-6,3'-oxetan]-2-amina



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, compuesto intermedio, a partir de la 2-oxa-espiro[3.5]nonan-7-ona y el 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetonitrilo (NR CAS 1239771-67-5) después de un tiempo de reacción de 2,5 h a 50°C. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 10 g de gel de sílice empleando un sistema MPLC (ISCO) y que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Sólido de color pardo claro (75%). EM (IEN) m/z = 278,10 [M+H]⁺.

25

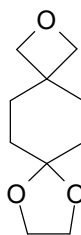
b) 2-Oxaespiro[3.5]nonan-7-ona



Se calentó a 65°C durante 6 h una solución del 2,8,11-trioxa-diespiro[3.2.4.2]tridecano (0,5 g, 2,71 mmol) en ácido acético al 80% (10 ml). Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 10 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (ISCO) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 0:100). Sólido incoloro (0,36 g; 94%). EM (EI): m/z = 140 [M].

c) 2,8,11-Trioxa-diespiro[3.2.4.2]tridecano

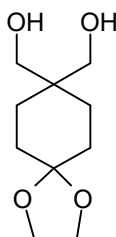
35



5 A una suspensión del 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8,8-diildimetanol (2,2 g, 10,9 mmol) en THF (50 ml), enfriada a -75°C, se le añadió por goteo durante 8 min el n-butil-litio (6,8 ml, 10,9 mmol, solución 1,6 M en hexanos) manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Se agitó la mezcla de reacción a -75°C durante 30 min y se le añadió por goteo durante 15 minutos una solución del cloruro de 2-metilbenceno-1-sulfonylo (2,07 g, 10,9 mmol, 77%) en THF (10 ml). Se deja calentar la mezcla de reacción a TA durante una noche. Se enfrió la solución transparente de color amarillo pálido a -75°C y se le añadió por goteo durante aprox. 10 min el n-butil-litio (6,8 ml, 10,9 mmol, solución 1,6 M en hexanos). Se continuó la agitación a TA durante 6 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre una solución acuosa saturada de NH₄Cl y EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas con MgSO₄, se filtraron, se tratan con gel de sílice y se concentraron. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice empleando un sistema MPLC y que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 0:100). Sólido incoloro (0,52 g; 25%). EM (IEN) m/z = 185,12 [M+H]⁺.

15

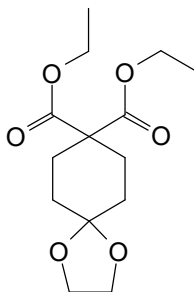
d) 1,4-Dioxaespiro[4.5]decano-8,8-diildimetanol



20 A una solución enfriada con hielo del 1,4-dioxaespiro-[4.5]decano-8,8-dicarboxilato de dietilo (5,29 g, 18,5 mmol) en THF (60 ml) se le añadió por goteo el hidruro de litio y aluminio (24,6 ml, 24,6 mmol, solución 1 M en THF). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante aprox. 1 h y a TA durante 20 h. A la suspensión de color gris se le añadieron en continuo a 0°C H₂O (1 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (1 ml). Se agitó la suspensión durante aprox. 1 h, se filtró a través de Dicalite y se lavó con THF (aprox. 50 ml). Al líquido filtrado se le añadió EtOAc (100 ml) y se evaporó el disolvente hasta que se forma una suspensión, que se filtró. Se lavó el sólido con EtOAc y se secó a alto vacío. Sólido incoloro (1,89 g; 50%). EM (EI): m/z = 202 [M].

25

e) 1,4-Dioxaespiro[4.5]decano-8,8-dicarboxilato



30

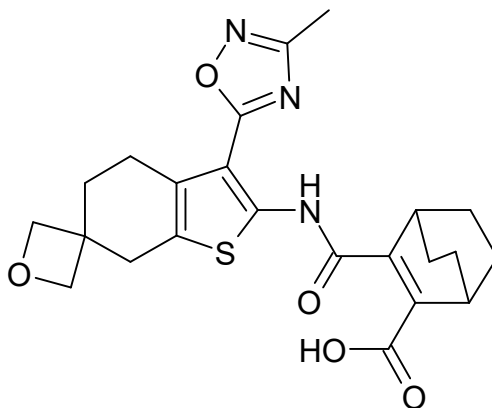
35 A una solución de la diisopropilamina (2,83 g, 3,99 ml, 28,0 mmol) en THF (80 ml) se le añadió por debajo de -70°C el n-butil-litio en hexanos (11,2 ml, 28,0 mmol, solución 1,6 M en hexanos). Se agitó la mezcla de reacción a -75°C durante 30 min y se le añadió por debajo de -70°C durante 5 min una solución del 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (5 g, 23,3 mmol; obtenido de modo similar al descrito por M. Malacria y col., Synthesis 4, 436-443, 1998) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -75°C durante 1 h. Se añadió cloroforniato de etilo (2,53 g, 2,24 ml, 23,3 mmol) por debajo de -68°C durante 10 min. Después de agitar a -75°C se deja calentar la mezcla de reacción a TA, se vierte sobre una solución acuosa saturada de NH₄Cl (200 ml) y EtOAc (200 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc (50 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄, se filtraron, se tratan con gel de sílice y se concentraron. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de

40

50 g de gel de sílice usando un sistema MPLC y que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 65:35). Aceite incoloro (5,29 g; 79%).

Ejemplo 73

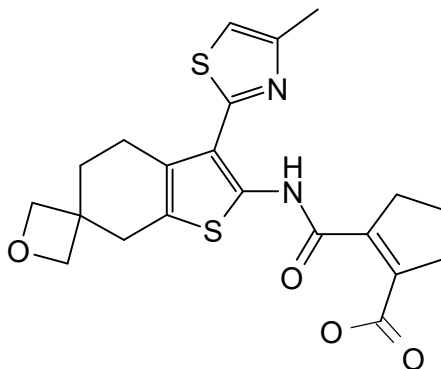
5 Ácido 3-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-espiro[benzo[b]tiofeno-6,3'-oxetano]-2-ilcarbamoil)-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



10 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57 a partir de la 3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-espiro[benzo[b]tiofeno-6,3'-oxetano]-2-amina (ejemplo 72, intermedio a) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 28 h a TA Se purificó el compuesto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido de color pardo claro (2%). EM (IEN) m/z = 454,12 [M+H]⁺.

Ejemplo 74

20 Ácido 2-(3-(4-metiltiazol-2-il)-5,7-dihidro-4H-espiro[benzo[b]tiofeno-6,3'-oxetano]-2-ilcarbamoil)ciclopent-1-enocarboxílico

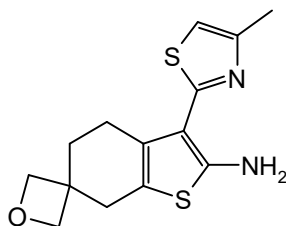


25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56 a partir de la 3-(4-metiltiazol-2-il)-5,7-dihidro-4H-espiro[benzo[b]tiofeno-6,3'-oxetano]-2-amina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 5 h a TA Se evaporó la solución de color amarillo turbia y se disolvió el residuo en DMSO (5 ml). Se purificó una parte pequeña de esta solución (aprox. 10 %) por HPLC preparativa (columna Gemini NX) empleando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%) para dar un primer lote de compuesto (sólido amarillo, 2 mg). Se filtró la suspensión formada al mantener en reposo la solución de

30 DMSO, se lavó con DMSO (aprox. 2 ml) y H₂O (10 ml) y se seca para dar un segundo lote de compuesto. Sólido de color amarillo (0,062 g; 60%). EM (IEN) m/z = 431,11 [M+H]⁺.

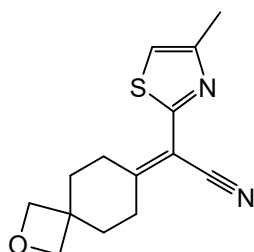
Intermedios

35 a) 3-(4-Metiltiazol-2-il)-5,7-dihidro-4H-espiro[benzo[*b*]tiofeno-6,3'-oxetano]-2-amina



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del 2-(4-metilthiazol-2-il)-2-(2-oxaespiro[3.5]nonan-7-ilideno) después de un tiempo de reacción de 2,33 h a 65°C. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 10 g de gel de sílice usando un sistema MPLC y que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Sólido de color amarillo claro (71%). EM (IEN) $m/z = 293,08 [M+H]^+$.

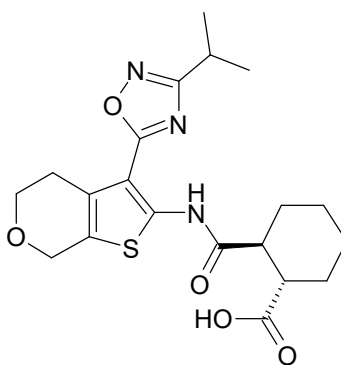
b) 2-(4-Metilthiazol-2-il)-2-(2-oxaespiro[3.5]nonan-7-ilideno)



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la 2-oxa-espiro[3.5]nonan-7-ona y el 2-(4-metilthiazol-2-il)-acetonitrilo (NR CAS 19785-39-8) después de un tiempo de reacción de 4 h a 100°C. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 10 g de gel de sílice usando un sistema MPLC y que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Sólido de color naranja (71%). EM (IEN) $m/z = 261,11 [M+H]^+$.

Ejemplo 75

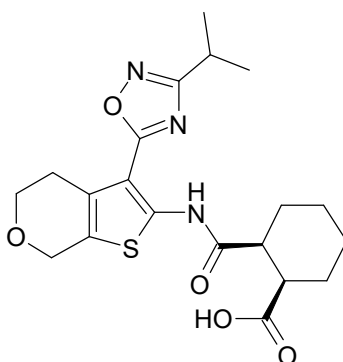
Ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56 a partir de la 3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirano-2-amina (ejemplo 69, intermedio a) y el anhídrido trans-1,2-ciclohexano-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 68 h a TA Se purificó el compuesto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido incoloro (33%). EM (IEN) $m/z = 420,16 [M+H]^+$.

Ejemplo 76

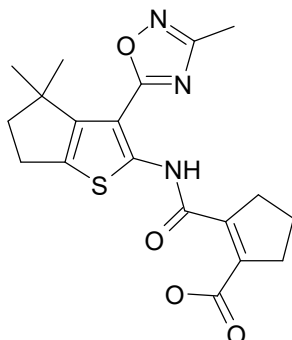
Ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56 a partir de la 3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirano-2-amina (ejemplo 69, intermedio a) y el anhídrido cis-1,2-ciclohexano-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 92 h a TA. Se purificó el compuesto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Se purificó el compuesto una segunda vez por cromatografía a través de una columna de 10 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (Flashmaster) y que eluyó con un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 100:0 a 90:10) para dar el compuesto deseado en forma de espuma incolora (63%). EM (IEN) m/z = 420,16 [M+H]⁺.

Ejemplo 77

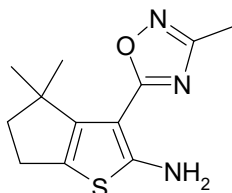
Ácido 2-[4,4-dimetil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-ciclopent-1-enocarboxílico



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55 a partir de la 4,4-dimetil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 5 h a 65°C. Sólido de color amarillo (54%) EM (IEN): m/z = 388,13 [M+H]⁺.

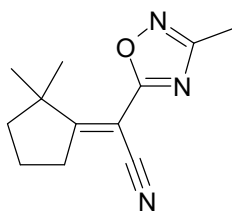
Intermedios

a) 4,4-Dimetil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilamina



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del 2-(2,2-dimetilciclopentilideno)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-acetonitrilo. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC y que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 0:100). Polvo de color naranja (91%). EM (IEN) m/z = 250 [M+H]⁺.

b) 2-(2,2-Dimetilciclopentilideno)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetonitrilo

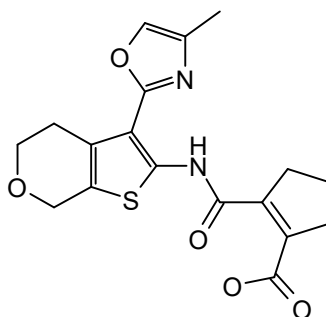


5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la 2,2-dimetilciclopentanona (NR CAS: 4541-32-6) y el 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.). Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice usando un sistema MPLC y que eluyó con un gradiente de n-heptano:TBME (de 100:0 a 40:60). Sólido de color amarillo claro(22%) EM (EI): m/z = 217 [M]⁺.

Ejemplo 78

10

Ácido 2-[3-(4-metil-oxazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico

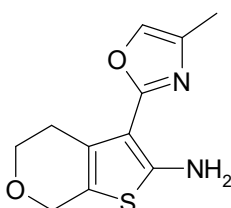


15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57 a partir de la 3-(4-metil-oxazol-2-il)-4,7-di-hidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico. Sólido de color amarillo (38%). EM (IEN) m/z = 373,087 [M-H]⁻.

Intermedios

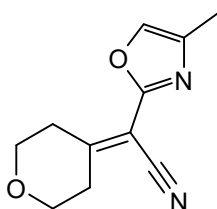
20

a) 3-(4-Metil-oxazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina



25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del (4-metil-oxazol-2-il)-(tetrahidro-piran-4-ilideno)-acetonitrilo. Sólido de color amarillo claro(84%). EM (IEN) m/z = 237,070 [M+H]⁺.

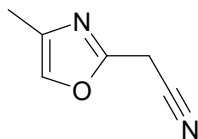
b) (4-Metil-oxazol-2-il)-(tetrahidro-piran-4-ilideno)-acetonitrilo



30

Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la tetrahidro-piran-4-ona y el (4-metil-oxazol-2-il)-acetonitrilo. Sólido de color amarillo claro(59%). EM (IEN) m/z = 205,097 [M+H]⁺.

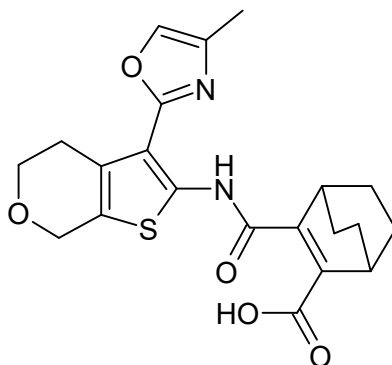
c) (4-Metil-oxazol-2-il)-acetonitrilo



5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio c, a partir del 2-(cloro-metil)-4-metiloxazol (NR CAS: 1196157-12-6). Líquido de color pardo claro (35%). EM (IEN) $m/z = 123,055 [M+H]^+$.

Ejemplo 79

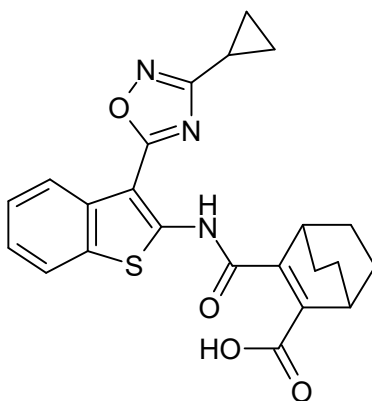
10 Ácido 3-[3-(4-metil-oxazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57 a partir de la 3-(4-metil-oxazol-2-il)-4,7-di-hidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina (ejemplo 78, intermedio a) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico. EM (IEN) $m/z = 415,133 [M+H]^+$.

Ejemplo 80

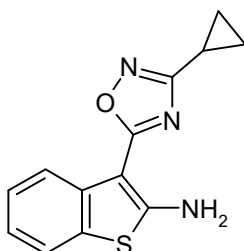
20 Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzo-[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55 a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzo[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido biciclo[2.2.2]-oct-2-eno-2,3-dicarboxílico. Sólido de color amarillo (82%). EM (IEN) $m/z = 436,13 [M+H]^+$.

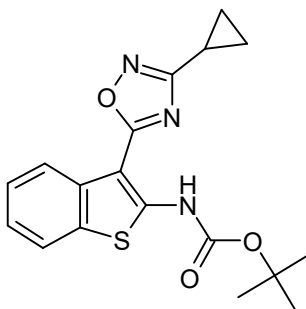
Intermedios

30 a) 3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzo[b]-tiofen-2-ilamina



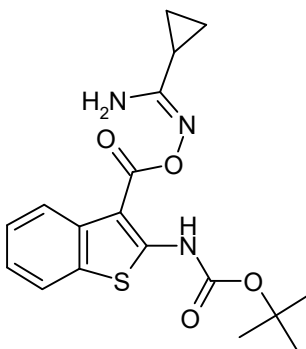
5 A una solución enfriada con hielo del éster *tert*-butílico del ácido [3-(3-ciclo-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzo[b]tiofen-2-il]-carbámico (0,929 g, 2,6 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) se le añadió el TFA (5,93 g, 4,00 ml, 52,0 mmol) y se agitó la solución a TA durante 2,75 h. Se concentra la mezcla reaccionante. Se vertió el residuo sobre una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y CH_2Cl_2 y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa tres veces con CH_2Cl_2 . Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 , se filtraron, se trataron con gel de sílice y se concentraron. Se purificó el compuesto dos veces por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC y que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 65:35). Sólido incoloro (0,324 g; 48%).
10 EM (IEN) $m/z = 258,07$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) Éster *tert*-butílico del ácido [3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzo[b]tiofen-2-il]-carbámico



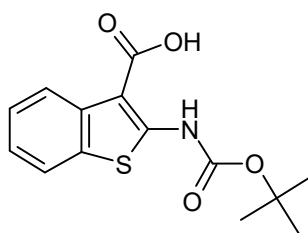
15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 58, intermedio c, a partir del (Z)-3-((amino(ciclopropil)metilenoamino)oxi)carbonil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamato de *tert*-butilo a reflujo durante 23 h. Sólido incoloro (70%). EM (IEN) $m/z = 358,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 c) 3-((amino(ciclopropil)metilenoamino)oxi)-carbonil)benzo[b]tiofen-2-ilcarbamato de (Z)-*tert*-butilo



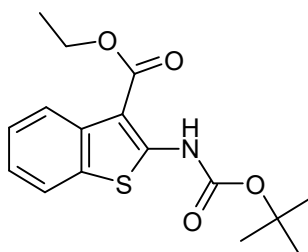
25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 58, intermedio d, a partir del ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico y la N-hidroxi-ciclopropanocarboxamida. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice en un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 0:100). Sólido incoloro (73%). EM (IEN) $m/z = 376,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 d) Ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 58, intermedio e, a partir del éster etílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) y que eluyó con un gradiente de *n*-heptano:EtOAc (de 100:0 a 0:100). Sólido de color blanquecino (46%). EM (IEN) $m/z = 292,066 [M+H]^+$.

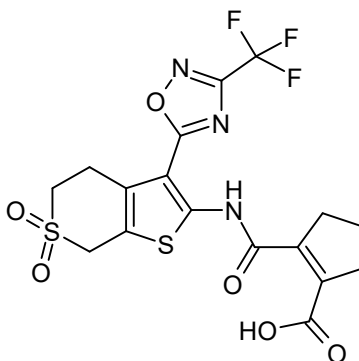
e) Éster etílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico



A una solución del 2-aminobenzo[b]tiofeno-3-carboxilato de etilo (2,0 g, 9,04 mmol, NR CAS 7311-95-7) en THF (36 ml) se le añadió la DMAP (101 mg, 904 μmol). Se añadió por goteo el dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,37 g, 10,8 mmol) en THF (8 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre una solución acuosa saturada de NH_4Cl y EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa por segunda vez con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) que eluyó con un gradiente de *n*-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Sólido incoloro (2,4 g, 83%). EM (EI): $m/z = 321 [M]^+$.

Ejemplo 81

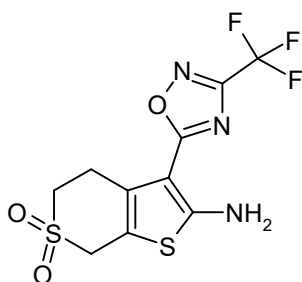
Ácido 2-[6,6-dioxo-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-6 λ 6-tieno[2,3-c]tiopiran-2-il-carbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55 a partir de la 6,6-dioxo-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-6-tieno[2,3-c]tio-piran-2-ilamina y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico. Sólido de color amarillo (20%). EM (IEN) $m/z = 476,02 [M-H]^-$.

Intermedio

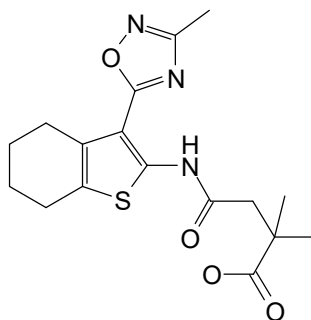
6,6-Dioxo-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-6-tieno[2,3-c]tiopiran-2-ilamina



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, intermedio, a partir del 2-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetonitrilo (NR CAS 1308384-47-5) y la 1,1-dioxo-tetrahydro-1λ6-tiopiran-4-ona (NR CAS 17396-35-9). Se purificó el compuesto dos veces por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (ISCO) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 0:100). Se purificó el producto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) empleando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH: H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido de color pardo claro (6%). EM (IEN) m/z = 337,989 [M-H]⁻.

10 Ejemplo 82

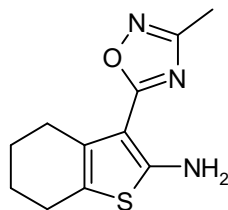
Ácido 2,2-dimetil-N-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il]-succinámico



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56 a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina y la 3,3-dimetil-dihidro-furano-2,5-diona (NR CAS 17347-61-4) después de un tiempo de reacción de 115 h a TA Se evaporó la reacción y se purificó el residuo por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido incoloro (35%). EM (IEN) m/z = 364,13 [M+H]⁺.

Intermedio

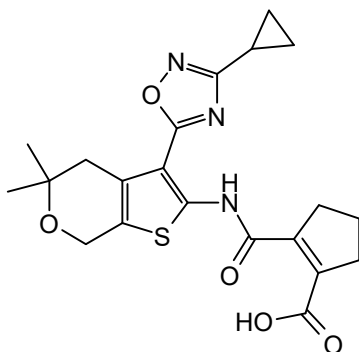
3-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, intermedio, a partir del 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.) y la ciclohexanona. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice usando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Polvo de color amarillo claro (93%) EM (IEN): m/z = 236,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

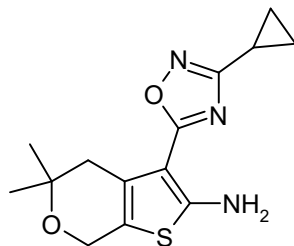
Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico



5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57 a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico. Sólido de color amarillo (64%). EM (IEN) m/z = 430,142 [M+H]⁺.

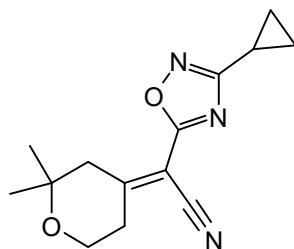
Intermedios

10 a) 3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina



15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del (3-ciclo-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-[2,2-dimetil-tetrahidro-piraniilideno]-acetonitrilo. Sólido de color amarillo (76%). EM (IEN) m/z = 292,115 [M+H]⁺.

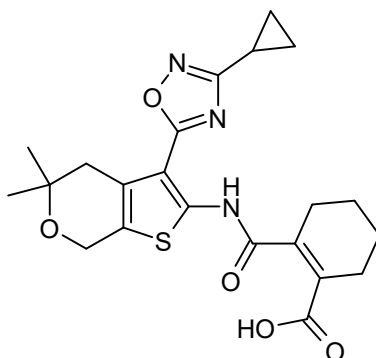
b) (3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-[2,2-dimetil-tetrahidro-piraniilideno]-acetonitrilo



20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la 2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-ona (NR CAS 1194-16-7) y el (3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.) después de un tiempo de reacción de 5 h a 100°C. Aceite de color amarillo claro (86%). EM (EI): m/z = 259 [M]⁺.

25 Ejemplo 84

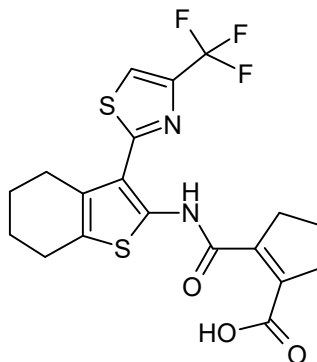
30 Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico



5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57 a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina (ejemplo 83, intermedio a) y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0). Sólido de color amarillo claro (18%). EM (IEN) $m/z = 444,157 [M+H]^+$.

Ejemplo 85

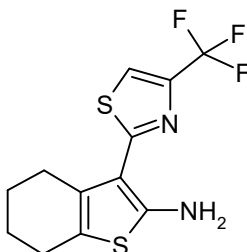
10 Ácido 2-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-eno-carboxílico



15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57 a partir de la 3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 48 h a TA Sólido de color amarillo (12%). EM (IEN) $m/z = 443,07 [M+H]^+$.

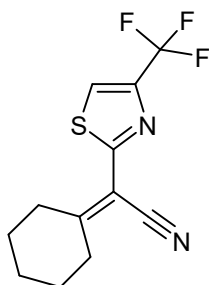
Intermedios

20 a) 3-(4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina



25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del ciclohexiliden-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-acetonitrilo. Sólido de color pardo claro (71%). EM (IEN) $m/z = 305,04 [M+H]^+$.

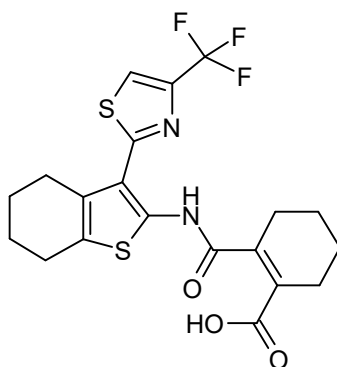
b) Ciclohexiliden-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-acetonitrilo



5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir del (4-trifluorometil-tiazol-2-il)-acetonitrilo (UkrOrgSynthesis Ltd.) y la ciclohexanona después de un tiempo de reacción de 1,75 h a 100°C. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 10 g de gel de sílice usando un sistema MPLC y que eluyó con n-heptano. Aceite de color pardo claro (77%). EM (IEN) $m/z = 271,05 [M+H]^+$.

Ejemplo 86

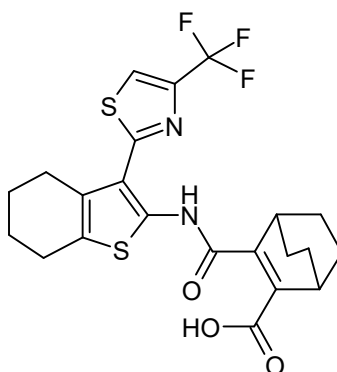
10 Ácido 2-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l]-ciclohex-1-enocarboxílico



15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57 a partir de la 3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 85, intermedio a) y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0) después de un tiempo de reacción de 48 h a TA Sólido de color pardo claro (62%). EM (IEN) $m/z = 457,09 [M+H]^+$.

Ejemplo 87

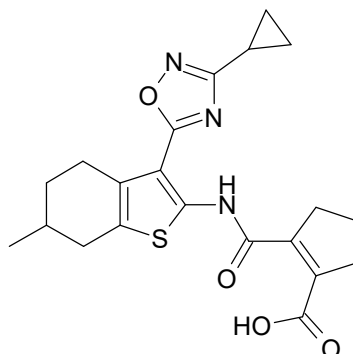
20 Ácido 3-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 85, intermedio a) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 48 h a TA Sólido de color amarillo (67%). EM (IEN) $m/z = 483,10 [M+H]^+$.

30 Ejemplo 88

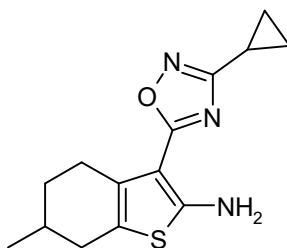
Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]-ciclo-pent-1-enocarboxílico



5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 42 h a TA Sólido de color amarillo (65%). EM (IEN) m/z = 414,15 [M+H]⁺.

10 Intermedio

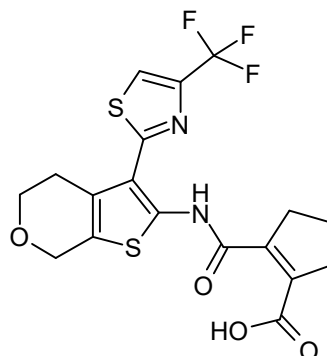
3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina



15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, compuesto intermedio, a partir de la 4-metil-ciclohexanona (NR CAS 589-92-4) y el (3-ciclopropil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.). Sólido de color pardo claro (86%). EM (IEN) m/z = 276,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 89

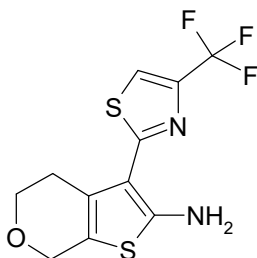
Ácido 2-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi]-ciclopent-1-eno-carboxílico



25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 42 h a TA El compuesto precipita en DMSO. Sólido de color amarillo (28%). EM (IEN) m/z = 445,05 [M+H]⁺.

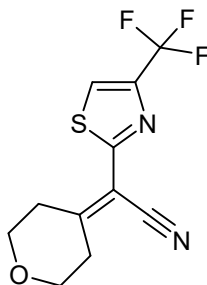
30 Intermedios

a) 3-(4-Trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina



5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del (tetrahidro-piran-4-ilideno)-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-acetoniitrilo. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de n-heptano:TBME (de 100:0 a 65:35). Sólido de color pardo claro (66%). EM (IEN) m/z = 307,02 [M+H]⁺.

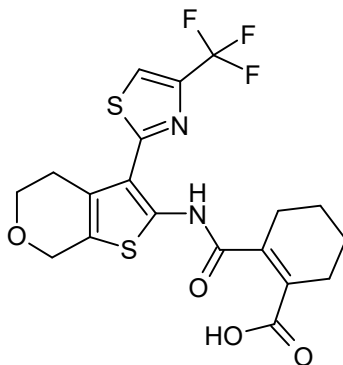
10 b) (Tetrahidro-piran-4-ilideno)-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-acetoniitrilo



15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir del (4-trifluorometil-tiazol-2-il)-acetoniitrilo (UkrOrgSynthesis Ltd.) y la tetrahidro-piran-4-ona después de un tiempo de reacción de 2 h a 100°C. Sólido de color pardo claro (68%). EM (IEN) m/z = 273,03 [M-H]⁻.

20 Ejemplo 90

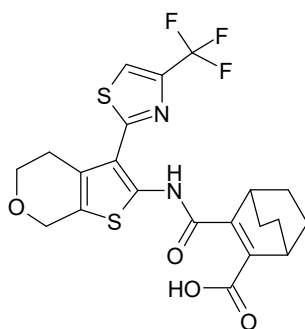
25 Ácido 2-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi]l-ciclohex-1-enocarboxílico



25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina (ejemplo 89, intermedio a) y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0) después de un tiempo de reacción de 42 h a TA Sólido de color amarillo claro(75%). EM (IEN) m/z = 459,07 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 91

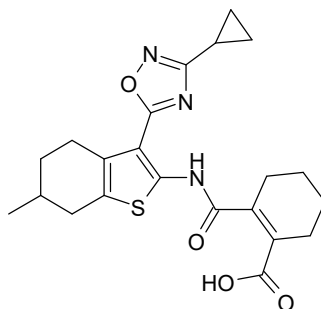
30 Ácido 3-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi]l-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina (ejemplo 89, intermedio a) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 42 h a TA Sólido de color amarillo (70%). EM (IEN) $m/z = 485,08$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 92

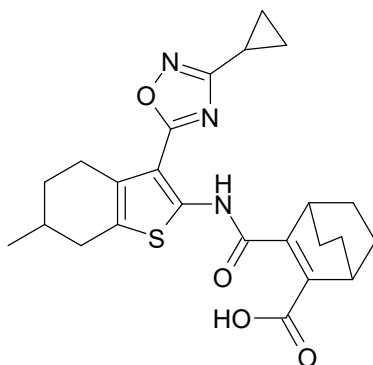
10 Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l]-ciclo-hex-1-enocarboxílico



15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 88, compuesto intermedio) y el anhídrido 1-ciclo-hexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0) después de un tiempo de reacción de 42 h a TA Sólido de color amarillo claro(82%). EM (IEN) $m/z = 428,16$ $[M+H]^+$.

20 Ejemplo 93

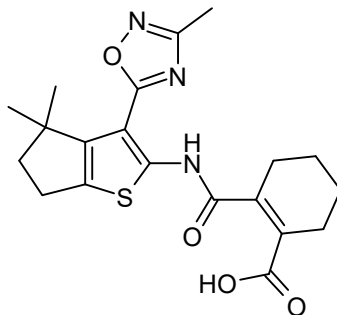
Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 88, compuesto intermedio) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 42 h a TA Sólido de color amarillo (71%). EM (IEN) $m/z = 454,18$ $[M+H]^+$.

30 Ejemplo 94

Ácido 2-[4,4-dimetil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico



5

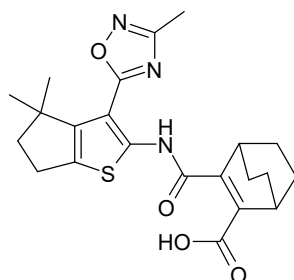
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, a partir de la 4,4-dimetil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 77, intermedio a) y el anhídrido 1-ciclo-hexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0) después de un tiempo de reacción de 5,5 h a 65°C. Sólido de color pardo claro (50%). EM (IEN) $m/z = 402,15 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 95

Ácido 3-[4,4-dimetil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

15



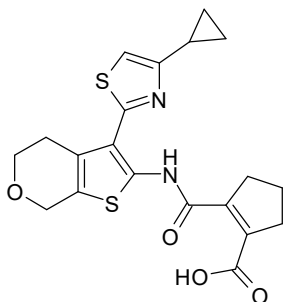
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55 a partir de la 4,4-dimetil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 77, intermedio a) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 5,5 h a 65°C. Sólido de color pardo claro (64%). EM (IEN) $m/z = 428,16 [M+H]^+$.

20

Ejemplo 96

25

Ácido 2-[3-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico

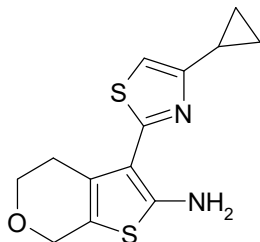


Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico. Sólido de color amarillo (51%). EM (IEN) $m/z = 417,093 [M+H]^+$.

30

Intermedios

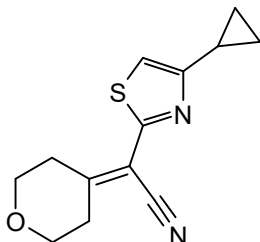
35

a) 3-(4-Ciclopropil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilamina

- 5 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del (4-ciclopropil-tiazol-2-il)-(tetrahidro-piran-4-ilideno)-acetonitrilo después de un tiempo de reacción de 5 h a 65°C. Sólido de color pardo claro (63%). EM (IEN) $m/z = 279,062 [M+H]^+$.

b) (4-Ciclopropil-tiazol-2-il)-(tetrahidro-piran-4-ilideno)-acetonitrilo

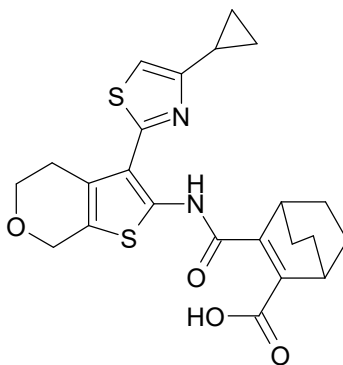
10



- 15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la tetrahidro-piran-4-ona y el (4-ciclopropil-tiazol-2-il)-acetonitrilo (obtenido de modo similar al descrito por S.M. Hussain y col., Tetrahedron 44(1) 241-246, 1988) después de un tiempo de reacción de 6 h. Aceite de color amarillo claro (68%). EM (IEN) $m/z = 247,090 [M+H]^+$.

Ejemplo 97

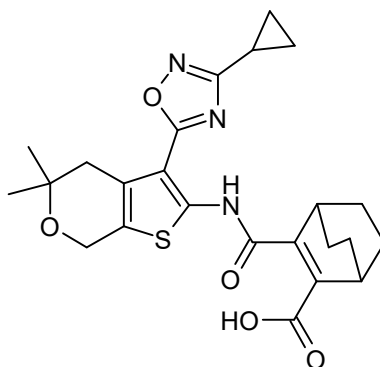
- 20 Ácido 3-[3-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi]l-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



- 25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina (ejemplo 96, intermedio a) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico. Sólido de color amarillo (73%). EM (IEN) $m/z = 457,125 [M+H]^+$.

Ejemplo 98

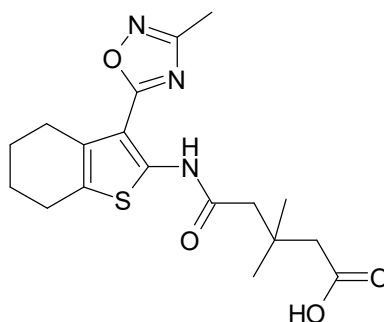
- 30 Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi]l-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina (ejemplo 83, intermedio a) y el anhídrido del 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico. Sólido de color amarillo (73%). EM (IEN) $m/z = 470,175 [M+H]^+$.

Ejemplo 99

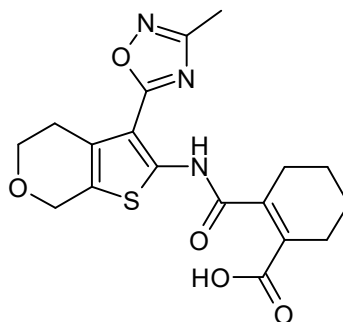
10 Ácido 3,3-dimetil-4-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-butírico



15 A una solución de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 82, compuesto intermedio) (100 mg, 425 μmol) en TBME (6,0 ml) se le añadieron la 4,4-dimetil-dihidro-piran-2,6-diona (66,5 mg, 467 μmol , NR CAS 4160-82-1) y la DMAP (2,6 mg, 21,2 μmol) y se agitó la solución a reflujo durante 68 h. Se purificó el producto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido incoloro (0,024 g; 15%). EM (IEN) $m/z = 378,15 [M+H]^+$.

20 Ejemplo 100

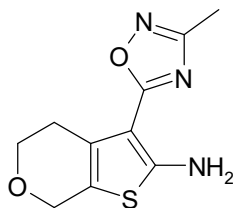
Ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico



25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0) en una mezcla de Et₂O:CH₂Cl₂ (3:1 v/v). Sólido de color blanquecino (32%). EM (IEN) $m/z = 390,11 [M+H]^+$.

30 Intermedio

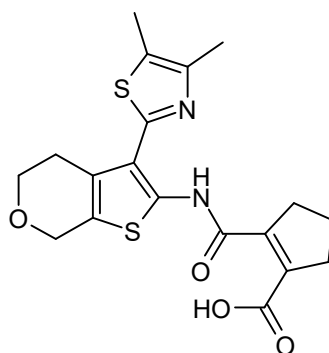
3-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina



5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, compuesto intermedio, a partir de la tetrahidropiran-4-ona y el (3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.). Sólido de color pardo claro (78%). EM (IEN) m/z = 238,06 [M+H]⁺.

Ejemplo 101

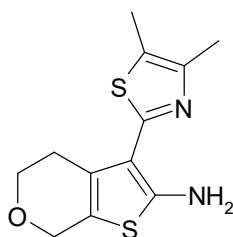
10 Ácido 2-[3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico



15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico. El compuesto precipitó en DMSO. Sólido de color amarillo (69%). EM (IEN) m/z = 405,095 [M+H]⁺.

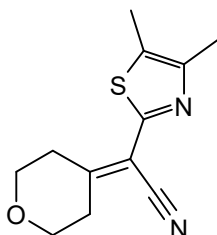
Intermedios

20 a) 3-(4,5-Dimetil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilamina



25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del (4,5-dimetiltiazol-2-il)-(tetrahidro-piran-4-ilideno)-acetonitrilo después de un tiempo de reacción de 5 h a 65°C. Sólido de color amarillo (51%). EM (IEN) m/z = 267,063 [M+H]⁺.

b) (4,5-Dimetil-tiazol-2-il)-(tetrahidro-piran-4-ilideno)-acetonitrilo

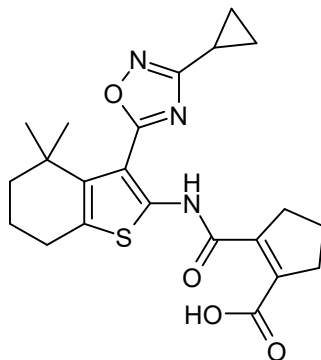


30

5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la tetrahidro-piran-4-ona y el (4,5-dimetil-tiazol-2-il)-acetonitrilo (obtenido de modo similar al descrito por S.M. Hussain y col., Tetrahedron 44(1) 241-246, 1988) después de un tiempo de reacción de 6 h a 110°C. Sólido de color amarillo claro(70%). EM (IEN) m/z = 235,091 [M+H]⁺.

Ejemplo 102

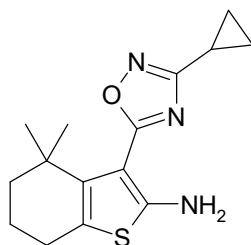
10 Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico



15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 6 h a 65°C. Sólido de color amarillo (40%). EM (IEN) m/z = 428,165 [M+H]⁺.

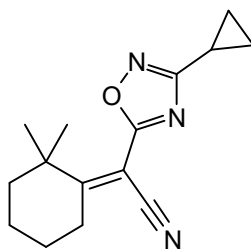
Intermedios

20 a) 3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina



25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del (3-ciclo-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-[2,2-dimetil-ciclohexilideno]-acetonitrilo después de un tiempo de reacción de 5 h a 65°C. Sólido de color amarillo claro(69%). EM (IEN) m/z = 290,132 [M+H]⁺.

b) (3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-[2,2-dimetil-ciclohexilideno]-acetonitrilo



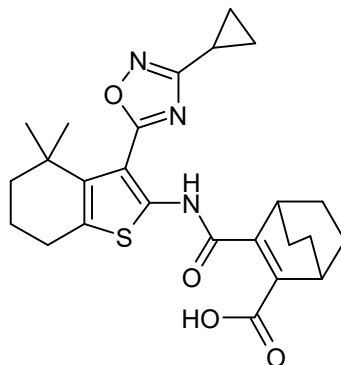
30 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la 2,2-dimetil-ciclohexanona y el (3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.) después de un tiempo de reacción de 6 h a 110°C. Aceite de color amarillo claro(21%). EM (EI): m/z = 257 [M]⁺.

35

Ejemplo 103

Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

5



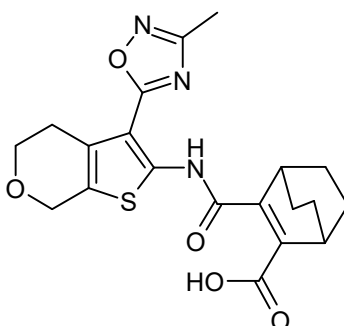
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 103, intermedio a) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico después de un tiempo de reacción de 6 h a 65°C. Sólido de color amarillo (39%). EM (IEN) m/z = 468,195 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 104

Ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi]l-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

15



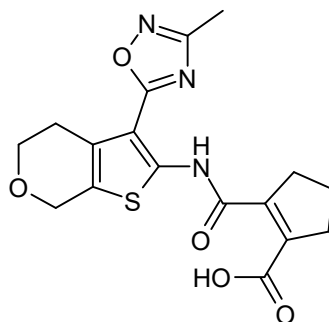
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina (ejemplo 100, compuesto intermedio) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico en una mezcla de Et₂O:CH₂Cl₂ = 3:1. Sólido de color amarillo (27%). EM (IEN) m/z = 416,13 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 105

25

Ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi]l-ciclopent-1-eno-carboxílico



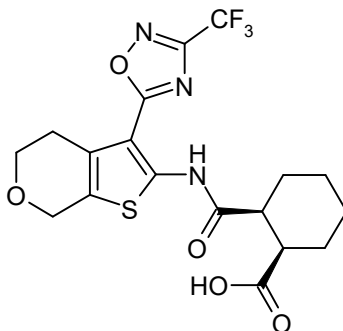
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina (ejemplo 100, compuesto intermedio) y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-

30

dicarboxílico. Sólido de color amarillo claro(60%). EM (IEN) m/z = 376,10 [M+H]⁺.

Ejemplo 106

5 Ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi]l]-ciclohexanocarboxílico

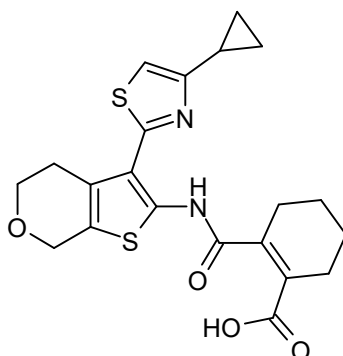


10 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, a partir de la 3-(3-trifluorometil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina (ejemplo 71, intermedio a) y el anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (NR CAS 13149-00-3) en TBME durante un tiempo de reacción de 21 h a reflujo. Se concentra la mezcla reaccionante. Se purificó el producto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) empleando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido incoloro (58%). EM (IEN) m/z = 446,10 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 107

Ácido 2-[3-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi]l]-ciclohex-1-enocarboxílico



20

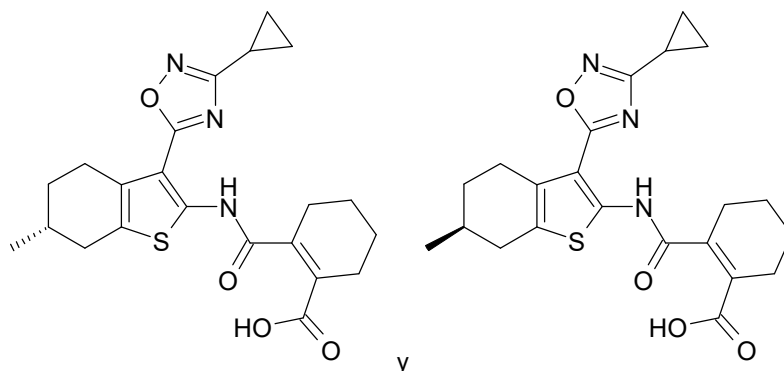
25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico. Se purificó el producto una segunda vez mediante cromatografía a través de una columna de 10 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (Flashmaster) que eluyó con un gradiente de CH₂Cl₂:CH₃OH (de 100:0 a 80:20). Sólido de color amarillo claro(15%). EM (IEN) m/z = 431,109 [M+H]⁺.

Ejemplos 108 y 109

30 Ácido (+)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l]-ciclohex-1-enocarboxílico y

Ácido (-)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l]-ciclohex-1-enocarboxílico

35



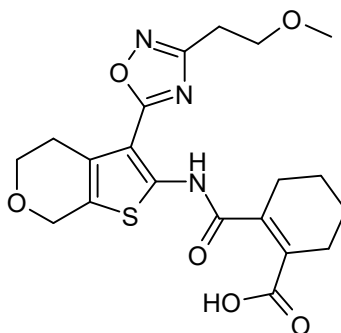
Se obtuvieron los compuestos del título por separación quiral del ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoi]l-ciclohex-1-enocarboxílico (0,11 g, ejemplo 92) usando una columna Chiralpak-AD-H y como eluyente una mezcla isocrática 60:40 de n-heptano:EtOH (+0,5% de HCOOH), eluyendo en primer lugar el enantiómero (+). Se purificaron adicionalmente los productos por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%).

ácido (+)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoi]l-ciclohex-1-enocarboxílico: Sólido de color pardo claro (0,038 g; 34%). EM (IEN) m/z = 428,16 [M+H]⁺.

ácido (-)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoi]l-ciclohex-1-enocarboxílico: Sólido de color pardo claro (0,035 g; 31%). EM (IEN) m/z = 428,16 [M+H]⁺.

Ejemplo 110

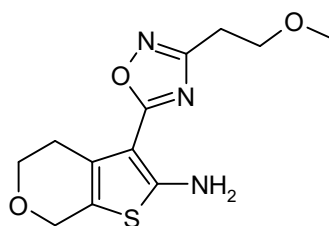
Ácido 2-[3-[3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-il-carbamoi]l-ciclohex-1-enocarboxílico



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-[3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0) en una mezcla de Et₂O:CH₂Cl₂ = 1:1 después de un tiempo de reacción de 168 h. Sólido incoloro (14%). EM (IEN) m/z = 434,14 [M+H]⁺.

Intermedio

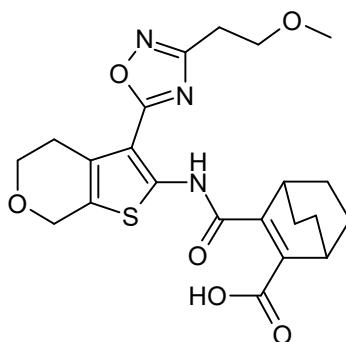
3-[3-(2-Metoxi-etil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, compuesto intermedio, a partir de la tetrahidropiran-4-ona y el [3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-acetoniitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.). Sólido de color pardo claro (79%). EM (IEN) m/z = 282,09 [M+H]⁺.

Ejemplo 111

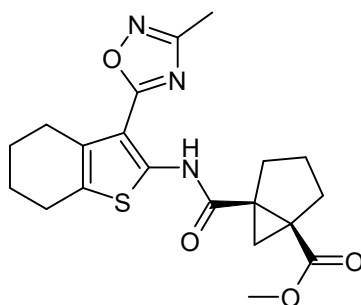
5 Ácido 3-{3-[3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoiil}-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



10 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-[3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]oxa-diazol-5-il]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina (ejemplo 110, compuesto intermedio) y el anhídrido biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico en una mezcla de Et₂O:CH₂Cl₂ (1:1 v/v) después de un tiempo de reacción de 168 h. Sólido de color pardo claro (14%). EM (IEN) m/z = 460,16 [M+H]⁺.

Ejemplo 112

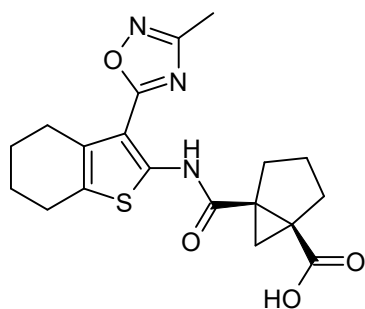
15 Éster metílico del ácido (1RS,5SR)-5-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoiil]-biciclo[3.1.0]-hexano-1-carboxílico



20 Al éster monometílico del ácido biciclo[3.1.0]hexano-1,5-dicarboxílico (78,3 mg, 425 μmol, obtenido de modo similar al descrito por R.R. Reitz y col., J. Org. Chem. **35**(8), 2666-2669, 1970) se le añadieron la DMF (3,11 mg, 3,3 μl, 42,5 μmol) y el cloruro de tionilo (1,01 g, 620 μl, 8,5 mmol) y se calentó la solución a reflujo durante 30 min. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se diluyó el residuo tres veces con tolueno seguido de la evaporación para retirar completamente el cloruro de tionilo. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (2 ml). Se añadió esta solución a una solución de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (100 mg, 425 μmol, ejemplo 82, compuesto intermedio) y la N-etildiisopropilamina (110 mg, 148 μl, 850 μmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) y se agitó la solución de color pardo claro a TA durante 18 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre 30 ml de de NaHCO₃ acuoso al 10% y 30 ml de EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa por segunda vez con 30 ml de EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (Flashmaster) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 75:25). Espuma incolora (114 mg, 67%). EM (IEN) m/z = 402,148 [M+H]⁺.

Ejemplo 113

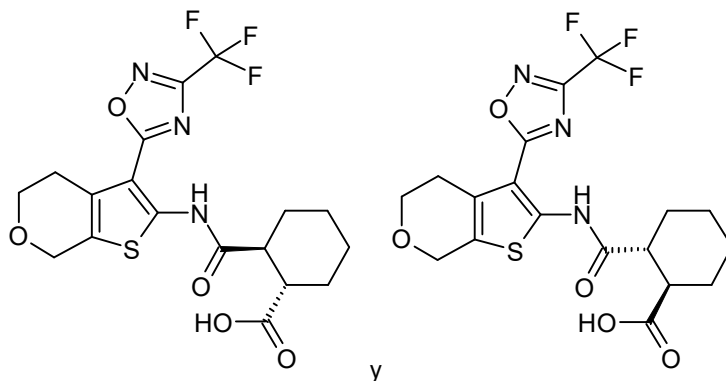
35 Ácido (1RS,5SR)-5-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoiil]-biciclo-[3.1.0]hexano-1-carboxílico



5 A una solución del (1R,5SR)-5-[3-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tíofen-2-il-carbamoi]biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de metilo (105 mg, 262 μmol , ejemplo 112) en dioxano (3 ml) se le añadieron H_2O (3 ml) y el LiOH monohidratado (13,7 mg, 327 μmol) y se agitó la solución transparente resultante a temperatura ambiente durante 8 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre 30 ml de HCl acuoso 1 M y 30 ml de EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa por segunda vez con 30 ml de EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (Flashmaster) que eluyó con un gradiente de CH_2Cl_2 :MeOH (de 100:0 a 85:15). Sólido incoloro (83 mg, 82%). EM (IEN) $m/z = 388,132$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplos 114 y 115

15 Ácido (1R,2R)- y (1S,2S)-2-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi]-ciclohexanocarboxílico



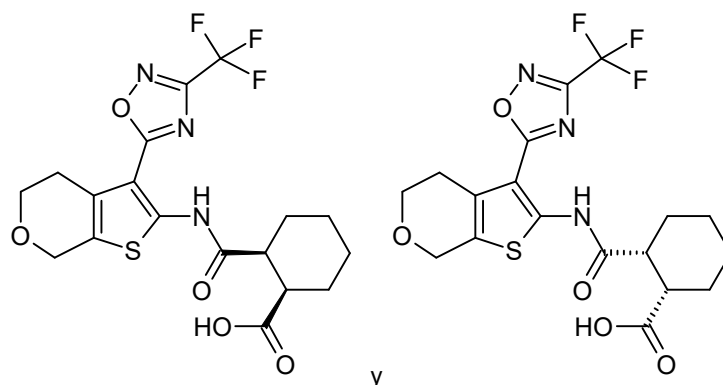
20 Se obtuvieron los compuestos del título de modo similar al ejemplo 55, a partir de la 3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina (ejemplo 71, intermedio a) y el anhídrido 1,2-ciclohexanodi-carboxílico (NR CAS 14166-21-3) y la separación quiral posterior de la mezcla racémica en una columna Chiralpak-AD usando una mezcla isocrática (60:40) de n-heptano:EtOH (+0,5% de HCOOH).

25 Enantiómero que eluyó en primer lugar: Sólido incoloro (10%). EM (IEN) $m/z = 444,09$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Enantiómero que eluyó en segundo lugar: Sólido incoloro (13%). EM (IEN) $m/z = 444,09$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplos 116 y 117

30 Ácido (1R,2S)- y (1S,2R)-2-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi]-ciclohexanocarboxílico



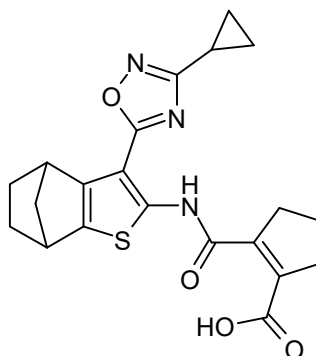
5 Se prepararon los compuestos del título de modo similar al ejemplo 55, a partir de la 3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina (ejemplo 71, intermedio a) y el anhídrido 1,2-ciclohexanodi-carboxílico (NR CAS 14166-21-3) y la separación quiral posterior de la mezcla racémica en una columna Chiralpak-AD empleando una mezcla isocrática (60:40) de n-heptano:EtOH (+0,5% de HCOOH).

Enantiómero que eluyó en tercer lugar: Sólido incoloro (2,7%). EM (IEN) m/z = 444,09 [M-H]⁻.

10 Enantiómero que eluyó en cuarto lugar: Sólido incoloro (3,8%). EM (IEN) m/z = 444,09 [M-H]⁻.

Ejemplo 118

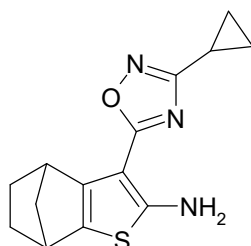
15 Ácido 2-[5-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3-tia-triciclo[5,2,1,0*2,6*]deca-2(6),4-dien-4-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-enocarboxílico



20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, a partir de la 5-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3-tia-triciclo[5,2,1,0*2,6*]deca-2(6),4-dien-4-ilamina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico. Sólido de color amarillo (33%). EM (IEN) m/z = 412,13 [M+H]⁺.

Intermedio

25 5-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3-tia-triciclo-[5.2.1.0*2.6*]deca-2(6),4-dien-4-ilamina

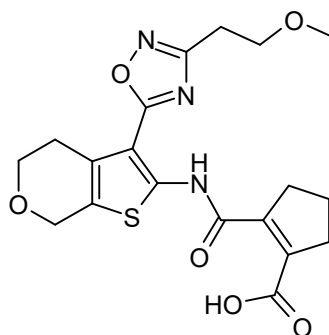


30 A una solución del (3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (0,4 g, 2,68 mmol, Princeton BioMolecular Research, Inc.) en EtOH (10 ml) se le añadieron la biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (295 mg, 2,68 mmol, NR CAS 497-38-1) y azufre (86,0 mg, 2,68 mmol) y se agitó la suspensión de color amarillo claro a 50°C durante 20 min. A esta mezcla se le añadió por goteo durante 5 min la morfolina (9,35 g, 9,35 ml, 107 mmol), para dar una solución de color pardo que se agitó a 50°C durante 2,5 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre H₂O (100 ml) y EtOAc (100 ml) y se

separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice usando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de n-heptano:TBME (de 100:0 a 65:35). Se disolvió el intermedio 2-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilideno)-2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetonitrilo en bruto en EtOH (5 ml), se le añadieron azufre (45,2 mg, 1,41 mmol) y el DBU (536 mg, 531 µl, 3,52 mmol) y se agitó la solución de color pardo oscuro a 65°C durante 2 h y después se agitó a TA durante una noche. Se vertió la mezcla de reacción sobre H₂O y EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de n-heptano:TBME (de 100:0 a 35:65). Se purificó el producto en bruto por cromatografía a través de una columna de 10 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (ISCO) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Goma de color pardo claro (0,03 g; 7,7%). EM (EI): m/z = 273 [M].

15 Ejemplo 119

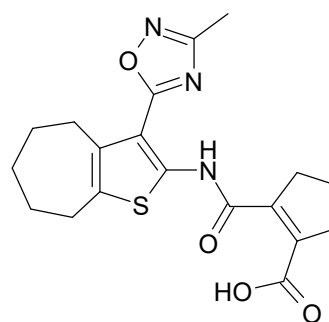
Ácido 2-{3-[3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi]-ciclopent-1-enocarboxílico



20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, a partir de la 3-[3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]-oxadiazol-5-il]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilamina (ejemplo 110, compuesto intermedio). Sólido de color amarillo (59%). EM (IEN) m/z = 420,12 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 120

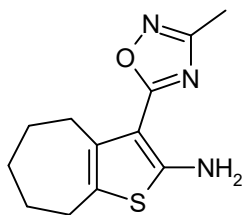
30 Ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoi]-ciclopent-1-enocarboxílico



35 A una solución de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilamina (150 mg, 0,602 mmol) en 10 ml de CH₃CN se le añadieron la DMAP (146 mg, 1,20 mmol, NR CAS 1122-58-3) y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (139 mg, 0,782 mmol, NR CAS 3205-94-5) y se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 12 h. Se purificó el producto por HPLC preparativa (NH₄OAc/CH₃CN). Sólido de color amarillo (18 mg, 8%). EM (IEN) m/z = 388,3 [M+H]⁺.

40 Intermedio

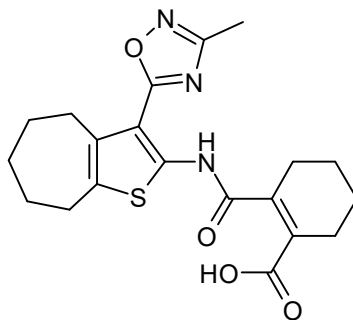
3-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilamina



5 A una solución del (3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (560 mg, 4,54 mmol, Princeton BioMolecular Research, Inc.) en 5 ml de EtOH se le añadieron la cicloheptanona (0,388 ml, 4,54 mmol, NR CAS 502-42-1) y azufre (145 mg, 4,54 mmol, NR CAS 7704-34-9) y se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 30 minutos. Se añadieron por goteo a la mezcla de reacción 6 ml de morfolina y se continuó la agitación a 50°C durante 3 h más. Se purificó el producto por cromatografía de columna que eluyó con un gradiente de n-hexano (80:20) en EtOAc. Sólido de color amarillo claro (1 g, 88%) EM (IEN): m/z = 250,2 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 121

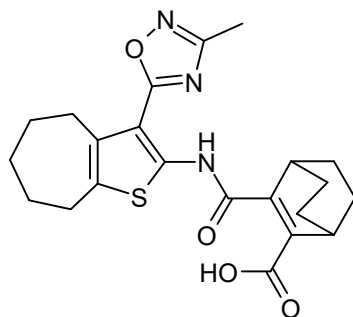
Ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoiil]-ciclohex-1-enocarboxílico



15 A una solución de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il-amina (100 mg, 0,401 mmol, ejemplo 120, compuesto intermedio) en 4 ml de THF seco se le añade el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-di-carboxílico (NR CAS 2426-02-0) (79 mg, 0,521 mmol, NR CAS 2426-02-0) y se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 16 h. Se purificó el producto por cromatografía de columna que eluyó con un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 75:35 a 70:30). Sólido de color pardo (40 mg, 25%) EM (IEN): m/z = 402,0 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 122

25 Ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoiil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

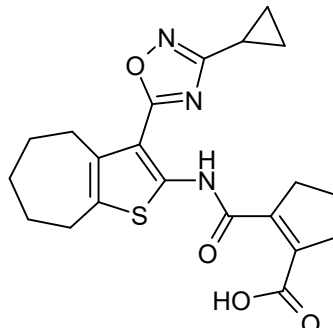


30 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 121, a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 120, compuesto intermedio) y el anhídrido biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5), usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 50:50 a 30:70) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (23%). EM (IEN) m/z = 428,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 123

Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-ciclopent-1-enocarboxílico

5



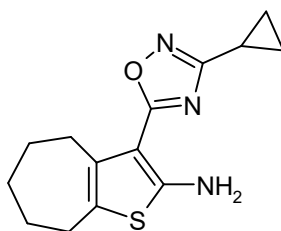
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 121, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il-amina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-di-carboxílico (NR CAS 3205-94-5), usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 80:20 a 70:40) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (50%). EM (IEN) m/z = 414,0 [M+H]⁺.

10

Intermedio

3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-ciclohepta[b]-tiofen-2-ilamina

15



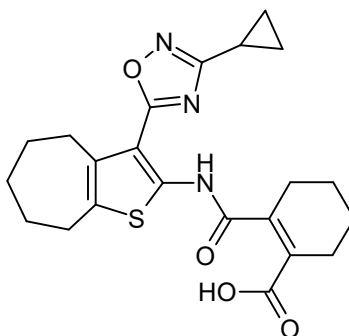
Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 120, intermedio, a partir del (3-ciclo-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.), la cicloheptanona (NR CAS 502-41-1) y azufre. Sólido de color amarillo (94%). EM (IEN) m/z = 276,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 124

Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]-tiofen-2-ilcarbamoi]l-ciclohex-1-enocarboxílico

25



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 121, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il-amina (ejemplo 123, compuesto intermedio) y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0) (NR CAS 2426-02-0). Sólido de color pardo (45%). EM (IEN) m/z = 428,0 [M+H]⁺.

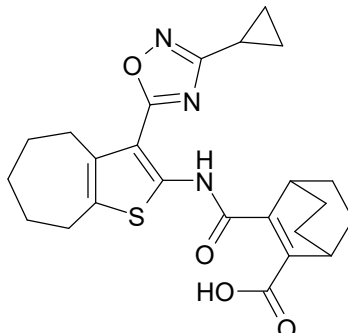
30

35

Ejemplo 125

Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]-tiofen-2-ilcarbamoi]l-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

5



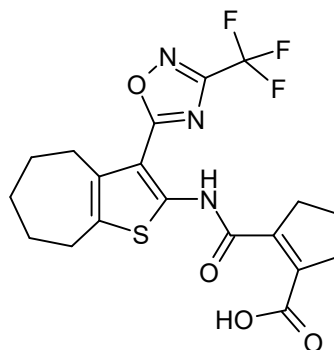
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 121, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il-amina (ejemplo 123, compuesto intermedio) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5). Sólido de color amarillo (44%). EM (IEN) m/z = 454,0 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 126

Ácido 2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]-tiofen-2-ilcarbamoi]l-ciclopent-1-enocarboxílico

15



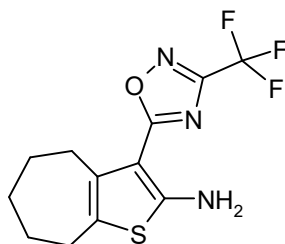
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 121, a partir de la 3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il-amina y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-di-carboxílico (NR CAS 3205-94-5). Sólido de color amarillo (34%). EM (IEN) m/z = 442,0 [M+H]⁺.

20

Intermedio

25

3-(3-Trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]-tiofen-2-ilamina



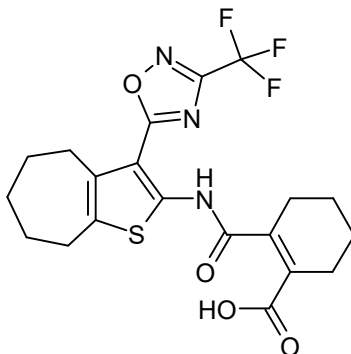
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 120, compuesto intermedio, a partir del (3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (NR CAS 1308384-47-5), la cicloheptanona (NR CAS 502-42-1) y azufre (NR CAS 7704-34-9). Sólido de color amarillo claro(88%). EM (IEN) m/z = 304,0 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 127

Ácido 2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]-tiofen-2-ilcarbamoi]-ciclohex-1-enocarboxílico

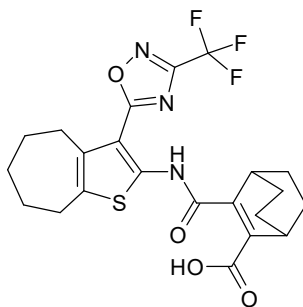
5



A una solución de la 3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclo-hepta[b]tiofen-2-il-amina (60 mg, 0,198 mmol, ejemplo 126, intermedio) en 10 ml de THF se le añadió a -78°C la bis(trimetil-silil)amida de litio (0,39 ml, 0,39 mmol, solución 1 M en THF; NR CAS 4039-32-1) y se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 30 min. Después, se añadió a la mezcla de reacción a -78°C el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0, 39 mg, 0,257 mmol) en 1 ml de THF y se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 12 h. Se inactivó la mezcla de reacción con 5 ml de una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con 2 x 15 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna que eluyó con un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (de 100:0 a 95:5). Sólido de color amarillo (25 mg, 28%). EM (IEN) $m/z = 454,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 128

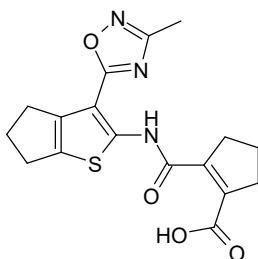
Ácido 3-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]-tiofen-2-ilcarbamoi]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]-tiofen-2-il-amina (ejemplo 126, compuesto intermedio) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5). Sólido de color amarillo (44%). EM (IEN) $m/z = 482,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 129

Ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il-carbamoi]-ciclopent-1-eno-carboxílico

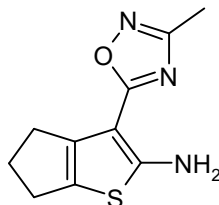


35

Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 121, a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il-amina y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5). Sólido de color amarillo (11%). EM (IEN) $m/z = 360,0 [M+H]^+$.

5 Intermedio

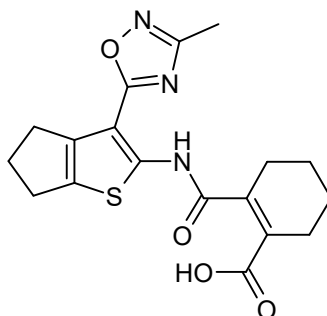
3-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclo-penta[b]tiofen-2-ilamina



10 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 120, compuesto intermedio, a partir del (3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.), la ciclopentanona (NR CAS 120-92-3) y azufre (NR CAS 7704-34-9). Sólido de color amarillo claro(78%). EM (IEN) $m/z = 222,0 [M+H]^+$.

15 Ejemplo 130

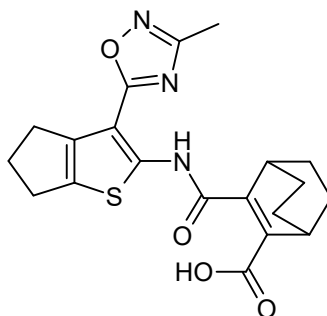
Ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico



20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 121, a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il-amina (ejemplo 129, compuesto intermedio) y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0), usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 50:50 a 30:70) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (12%). EM (IEN) $m/z = 374,2 [M+H]^+$.

25 Ejemplo 131

Ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il-carbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

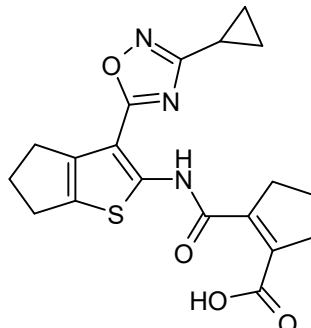


35 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 121, a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il-amina (ejemplo 129, intermedio) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5, 105 mg, 0,587 mmol), usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 50:50 a 30:70) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (23%). EM (IEN) $m/z = 400,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 132

Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico

5

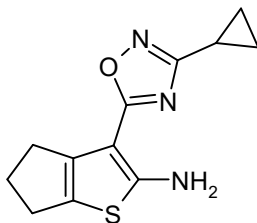


Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 121, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5, 78 mg, 0,566 mmol), empleando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 80:20 a 50:50) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (65 mg, 42%). EM (IEN) m/z = 384,2 [M-H]⁻.

10

Intermedio

15 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il-amina

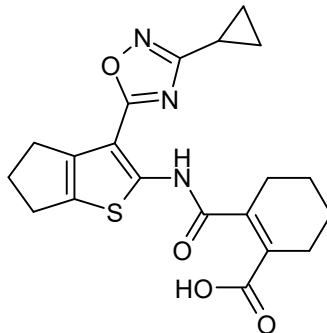


Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 120, compuesto intermedio, a partir del (3-ciclo-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.), la ciclopentanona (NR CAS 120-92-3) y azufre (NR CAS 7704-34-9). Sólido de color amarillo (48%). EM (IEN) m/z = 248,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 133

25 Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 121, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il-amina (ejemplo 132, intermedio) y el anhídrido 1-ciclo-hexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0), empleando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 70:30 a 40:60) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo (15%). EM (IEN) m/z = 400,0 [M+H]⁺.

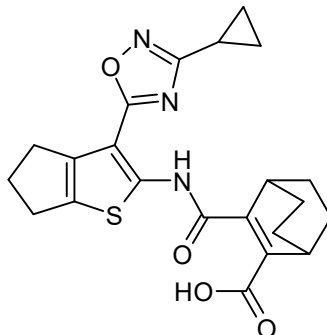
30

35

Ejemplo 134

Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]-oct-2-eno-2-carboxílico

5



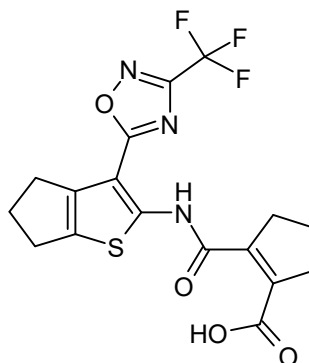
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 121, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 132, intermedio) y el anhídrido biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5) y usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 75:25 a 25:75) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (16%). EM (IEN) m/z = 424,4 [M-H]⁻.

10

Ejemplo 135

Ácido 2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico

15



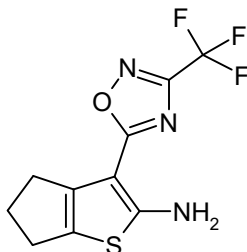
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5). Sólido de color pardo (58%). EM (IEN) m/z = 414,0 [M+H]⁺.

20

Intermedio

25

3-(3-Trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilamina



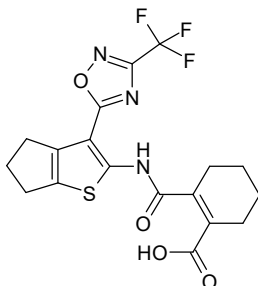
Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 120, compuesto intermedio, a partir del (3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (NR CAS 1308384-47-5), la ciclopentanona (NR CAS 120-92-3) y azufre (NR CAS 7704-34-9). Sólido de color amarillo (90%). EM (IEN) m/z = 274 [M-H]⁻.

30

Ejemplo 136

Ácido 2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-ciclohex-1-eno-carboxílico

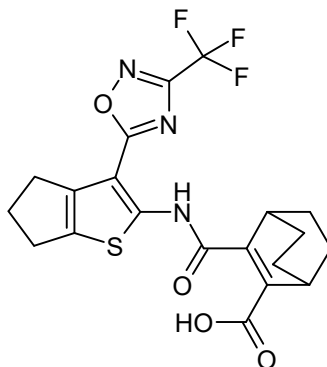
5



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 120, a partir de la 3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 135, intermedio) en Et₂O anhidro por reacción con el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0) y la DMAP (NR CAS 1122-58-3) a 25°C durante 40 h. Se concentra la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto resultante por cromatografía de columna que eluyó con un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 100:0 a 95:5). Sólido de color amarillo (18%). EM (IEN) m/z = 428,2 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 137

Ácido 3-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

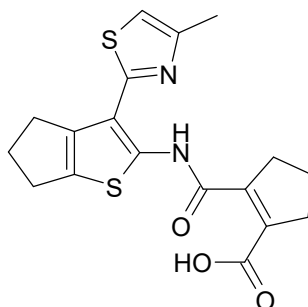


Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 135, compuesto intermedio) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5). Sólido de color pardo (30%). EM (IEN) m/z = 454,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 138

Ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclo-penta[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-ciclopent-1-enocarboxílico

30

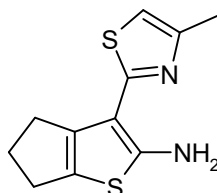


Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 120, a partir de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-dihidro-4H-

ciclopenta[b]tiofen-2-il-amina, el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5) y la DMAP (NR CAS 1122-58-3) en Et₂O anhidro a 25°C durante 40 h. Se evaporó la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto resultante por cromatografía de columna, que eluyó con un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 100:0 a 95:5) seguido de la recristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color amarillo (11%). EM (IEN) m/z = 375,0 [M+H]⁺.

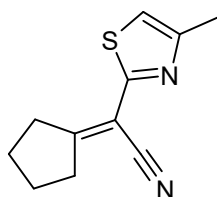
Intermedios

a) 3-(4-Metil-tiazol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta-[b]tiofen-2-ilamina



A una solución del ciclopentiliden-(4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo (630 mg, 3,084 mmol) en 50 ml de EtOH se le añadieron el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (NR CAS 6674-22-2, 1,15 ml, 7,71 mmol) y azufre (NR CAS 7704-34-9, 99 mg, 3,084 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 65°C durante 2 h. Se vertió la solución oscura sobre 50 ml de una solución acuosa al 10% de NaHCO₃ % y 50 ml de EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa por segunda vez con 30 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 40 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el producto en bruto resultante por cromatografía de columna usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 90:10 a 80:20). Sólido de color pardo (370 mg, 51%). EM (IEN) m/z = 237,0 [M+H]⁺.

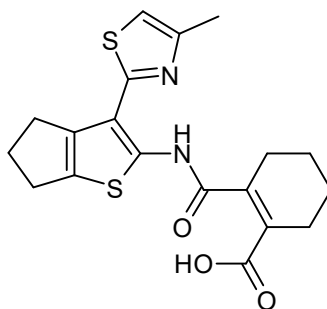
b) Ciclopentiliden-(4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo



A una solución del (4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo (500 mg, 3,618 mmol, NR CAS 19785-39-8) en 5 ml de tolueno se le añadieron la ciclopentanona (0,32 ml, 3,62 mmol, NR CAS 120-92-3) y el NH₄OAc (558 mg, 7,24 mmol, NR CAS 631-61-8). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 18 h, se vertió sobre una mezcla de 50 ml de una solución acuosa al 10% de NaHCO₃ % y 50 ml de EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con 25 ml de EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con 40 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía de columna usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 90:10 a 80:20). Sólido de color pardo (635 mg, 86%). EM (IEN) m/z = 205,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 139

Ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclo-penta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico



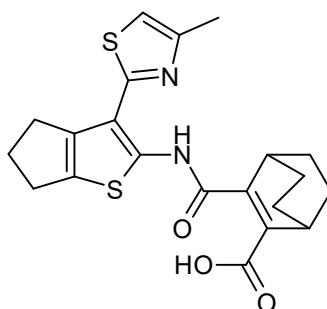
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 120, a partir de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il-amina (ejemplo 138, intermedio a), el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-di-carboxílico (NR CAS

2426-02-0) y la DMAP (NR CAS 1122-58-3) en Et₂O anhidro a 25°C durante 40 h. Se evaporó la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto resultante por cromatografía de columna que eluyó con un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 100:0 a 95:5) seguido de la recristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color amarillo (11%). EM (IEN) m/z = 389,2 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 140

Ácido 3-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclo-penta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



10

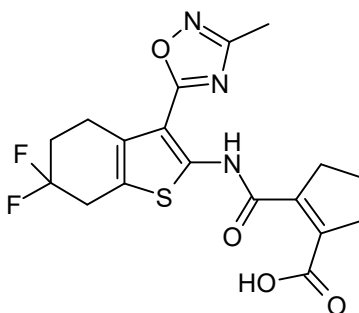
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 138, intermedio a) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5). Sólido de color pardo (26%). EM (IEN) m/z = 413,2 [M-H]⁻.

15

Ejemplo 141

Ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico

20



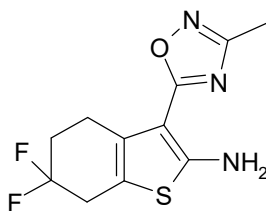
25

Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilamina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5). Sólido de color amarillo (37%). EM (IEN) m/z = 410,2 [M+H]⁺.

Intermedio

6,6-Difluor-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina

30



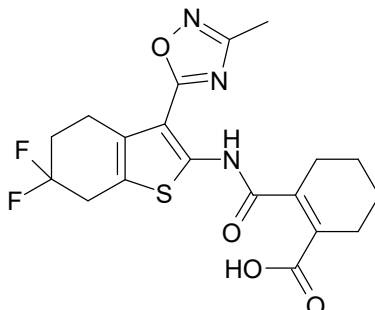
35

Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 120, compuesto intermedio, a partir del (3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.), la 4,4-difluor-ciclohexanona (NR CAS 22515-18-0) y azufre (NR CAS 7704-34-9). Sólido de color amarillo claro (86%). EM (IEN) m/z = 272,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 142

Ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico

5



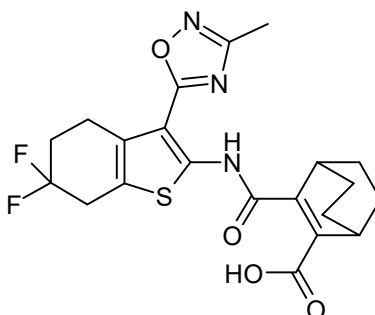
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 141, compuesto intermedio) y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0). Sólido de color amarillo claro(15%). EM (IEN) m/z = 424,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 143

Ácido 3-[6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-bicyclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

15



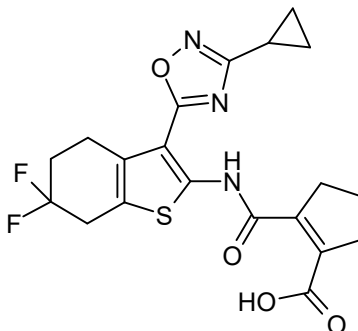
Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 141, compuesto intermedio) y el anhídrido bicyclo-[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (85 mg, NR CAS 151813-29-5). Sólido de color amarillo (42%). EM (IEN) m/z = 448,2 [M-H]⁻.

20

Ejemplo 144

Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico

25



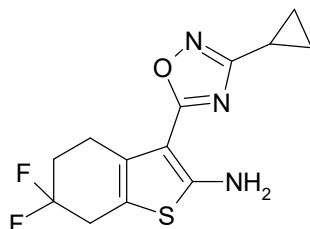
30

Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5). Se purificó adicionalmente el producto por recristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color

amarillo (20%). EM (IEN) $m/z = 436,0 [M+H]^+$.

Intermedio

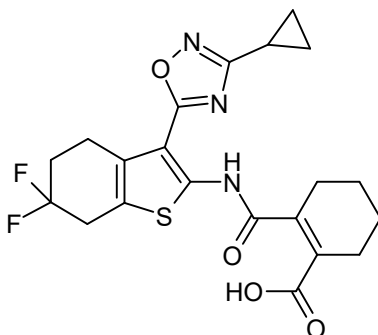
5 3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilamina



10 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 120, compuesto intermedio, a partir del (3-ciclo-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.), la 4,4-difluorciclohexanona (NR CAS 22515-18-0) y azufre (NR CAS 7704-34-9). Sólido de color amarillo (92%). EM (IEN) $m/z = 298,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 145

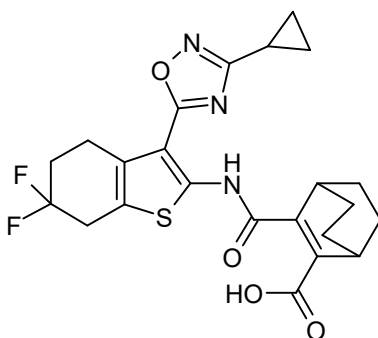
15 Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico



20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadi-azol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilamina (ejemplo 144, compuesto intermedio) y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0. Sólido de color pardo (18%). EM (IEN) $m/z = 450,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 146

25 Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



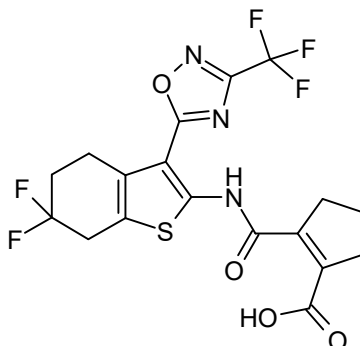
30 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]-oxadi-azol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilamina (ejemplo 144, compuesto intermedio) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5). Sólido de color amarillo (75%). EM (IEN) $m/z = 474,0 [M-H]^-$.

35

Ejemplo 147

Ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadi-azol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-il-carbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico

5

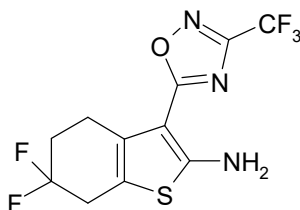


Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadi-azol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5), realizando una HPLC preparativa (NH₄OAc/CH₃CN) para la purificación. Sólido de color amarillo (32%). EM (IEN) m/z = 462,0 [M-H]⁻.

10

Intermedio

15 6,6-Difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina

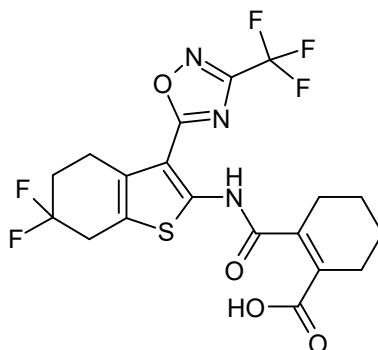


Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 120, compuesto intermedio, a partir del (3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (NR CAS 1308384-47-5), la 4,4-difluor-ciclohexanona (NR CAS 22515-18-0) y azufre (NR CAS 7704-34-9). Sólido de color amarillo (87%). EM (IEN) m/z = 324,2 [M-H]⁻.

20

Ejemplo 148

25 Ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadi-azol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-il-carbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico

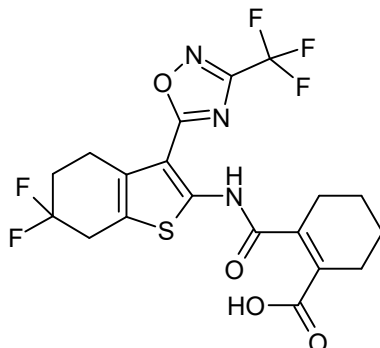


30 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadi-azol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 147, compuesto intermedio) y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0). Sólido de color pardo (62%). EM (IEN) m/z = 478,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 149

Ácido 3-[6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-il-carbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

5

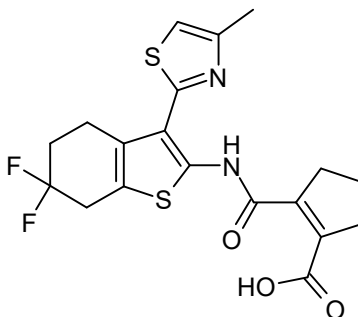


Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 147, compuesto intermedio) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5). Sólido de color amarillo (19%). EM (IEN) m/z = 504,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 150

15 Ácido 2-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico

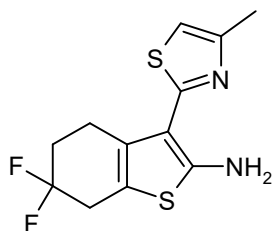


20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 120, a partir de la 6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina, la DMAP (NR CAS 1122-58-3) y el anhídrido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5, 80 mg, 0,576 mmol) en CH₃CN. Se purificó el producto por cromatografía de columna usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 100:0 a 95:5). Sólido de color amarillo (40%). EM (IEN) m/z = 423,4 [M-H]⁻.

20

25 Intermedios

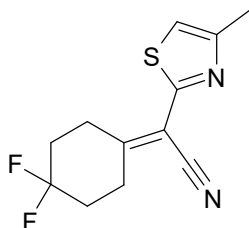
a) 6,6-Difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina



30

Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 138, intermedio a, a partir del (4,4-difluor-ciclohexilideno)-(4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo, el 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno (NR CAS 6674-22-2) y azufre (NR CAS 7704-34-9). Sólido de color pardo (82%). EM (IEN) m/z = 287,2 [M+H]⁺.

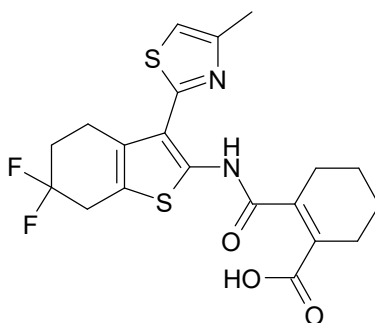
35

b) (4,4-Difluor-ciclohexilideno)-(4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo

- 5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 138, intermedio b, a partir de la 4,4-difluorociclohexanona (NR CAS 22515-18-0) y el (4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo (NR CAS 19785-39-8). Sólido de color amarillo claro (69%). EM (IEN) $m/z = 255,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 151

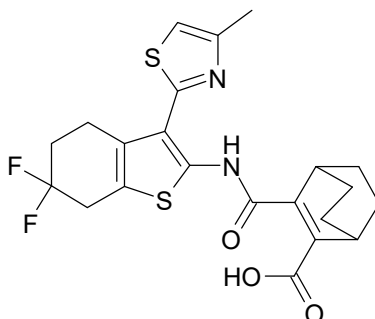
10

Ácido 2-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-ciclohex-1-eno-carboxílico

- 15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 120, a partir de la 6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 150, compuesto intermedio), el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0) y la DMAP (6 mg, 0,052 mmol, NR CAS 1122-58-3) en Et₂O a 25°C durante 40 h. Se purificó el producto por cromatografía de columna usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 100:0 a 95:5) y adicionalmente usando recristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color amarillo (14%). EM (IEN) $m/z = 439,0 [M+H]^+$.
- 20

Ejemplo 152

25

Ácido 3-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

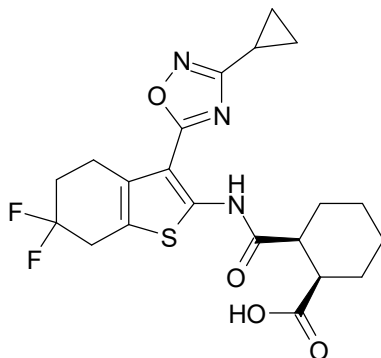
- 30 A una solución de la 6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (50 mg, 0,175 mmol, ejemplo 150, compuesto intermedio) en 4 ml de THF seco se le añadió el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (40 mg, 0,22 mmol, NR CAS 151813-29-5) y se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el producto en bruto resultante por cromatografía de columna que eluyó con un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 75:35 a 70:30). Sólido de color amarillo (40%). EM (IEN) $m/z = 465,0 [M+H]^+$.

35

Ejemplo 153

Ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclohexanocarboxílico

5



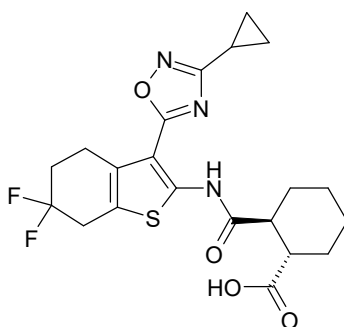
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 152, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadi-azol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo-[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 144, compuesto intermedio) y el anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (NR CAS 13149-00-3). Se purificó el producto por HPLC preparativa (NH₄OAc/CH₃CN). Sólido de color blanquecino (26%). EM (IEN) m/z = 452,4 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 154

Ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclohexanocarboxílico

15



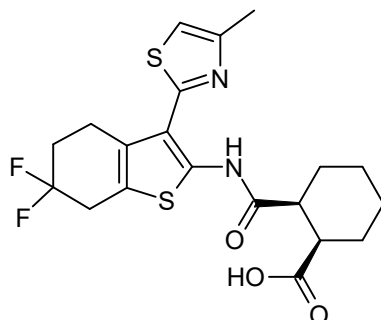
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 152, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadi-azol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilamina (ejemplo 144, compuesto intermedio) y el anhídrido trans-1,2-ciclohexanodicarboxílico (NR CAS 14166-21-3). Sólido de color blanquecino (15%). EM (IEN) m/z = 453,0 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 155

Ácido (1RS,2SR)-2-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclohexano-carboxílico

25

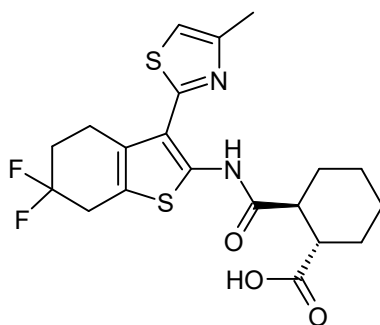


30

Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 152, a partir de la 6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 150, compuesto intermedio) y el anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (NR CAS 13149-00-3). Sólido de color blanquecino (65%). EM (IEN) $m/z = 441,2 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 156

Ácido (1SR,2SR)-2-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]-ciclohexanocarboxílico



10

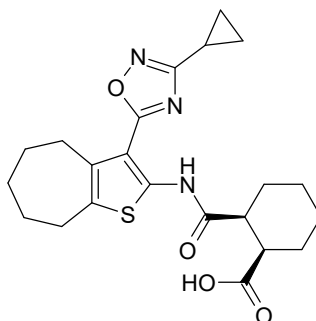
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 152, a partir de la 6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 150, compuesto intermedio) y el anhídrido trans-1,2-ciclohexanodicarboxílico (NR CAS 14166-21-3). Sólido de color blanquecino (46%). EM (IEN): $m/z = 441,0 [M+H]^+$.

15

Ejemplo 157

Ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]-tiofen-2-il-carbamoi]-ciclohexanocarboxílico

20



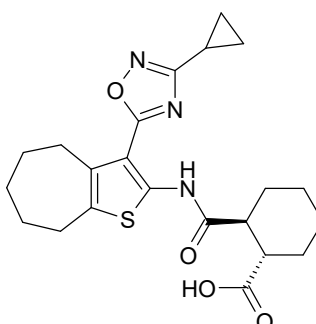
25

Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 152, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]-tiofen-2-il-amina (ejemplo 123, compuesto intermedio) y el anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (NR CAS 13149-00-3). Sólido de color blanquecino (47%). EM (IEN) $m/z = 430,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 158

Ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]-tiofen-2-il-carbamoi]-ciclohexanocarboxílico

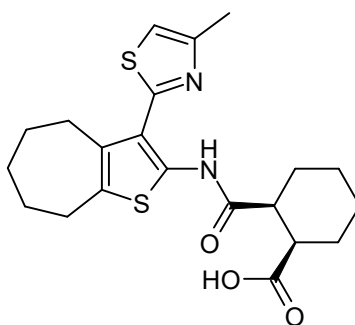
30



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 152, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadi-azol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]-tiofen-2-il-amina (ejemplo 123, intermedio) y el anhídrido trans-1,2-ciclohexanodicarboxílico (NR CAS 14166-21-3). Se purificó el producto por HPLC preparativa (NH₄OAc/CH₃CN). Sólido de color blanquecino (38%). EM (IEN) m/z = 430,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 159

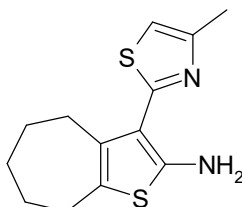
Ácido (1RS,2SR)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 152, a partir de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (NR CAS 13149-00-3). Se purificó el producto por HPLC preparativa (NH₄OAc/CH₃CN). Sólido de color blanquecino (13%). EM (IEN) m/z = 418,8 [M+H]⁺.

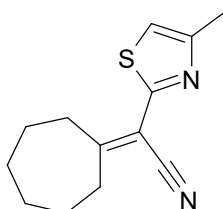
Intermedios

a) 3-(4-Metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclo-hepta[b]tiofen-2-ilamina



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 138, intermedio a, a partir del cicloheptiliden-(4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo y azufre (NR CAS 7704-34-9). Líquido de color amarillo (46%). EM (IEN) m/z = 264,8 [M+H]⁺.

b) Cicloheptiliden-(4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo

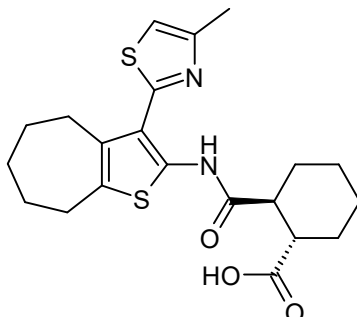


Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 138, intermedio b, a partir de la cicloheptanona (NR CAS 502-42-1) y el (4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo (NR CAS 19785-39-8). Líquido amarillo (96%). EM (IEN) m/z = 233,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 160

Ácido (1SR,2SR)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l]-ciclohexano-carboxílico

5



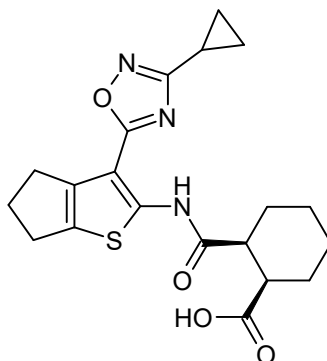
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 152, a partir de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 159, intermedio a) y el anhídrido trans-1,2-ciclohexanodicarboxílico (NR CAS 14166-21-3). Sólido de color blanquecino (51%). EM (IEN) m/z = 419,0 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 161

Ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]-tiofen-2-ilcarbamoi]l]-ciclohexanocarboxílico

15



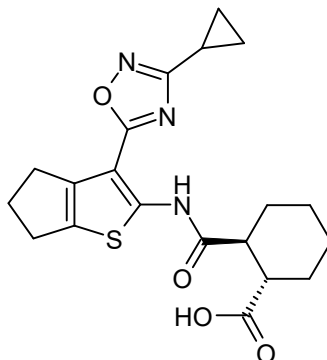
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 152, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopenta[b]-tiofen-2-il-amina (ejemplo 132, intermedio) y el anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (NR CAS 13149-00-3). Se purificó el producto por HPLC preparativa (NH₄OAc/CH₃CN). Sólido de color blanquecino (62%). EM (IEN) m/z = 402,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 162

Ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]-tiofen-2-ilcarbamoi]l]-ciclohexanocarboxílico

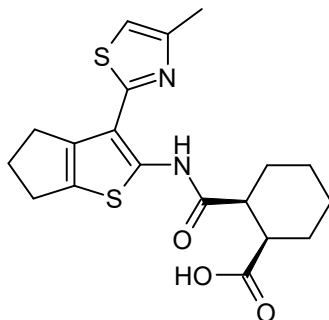
25



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 152, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadi-azol-5-il)-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopenta[b]-tiofen-2-il-amina (ejemplo 132, intermedio) y el anhídrido trans-1,2-ciclohexanodicarboxílico (NR CAS 14166-21-3). Sólido de color blanquecino (62%). EM (IEN) $m/z = 402,2 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 163

Ácido (1RS,2SR)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclohexanocarboxílico

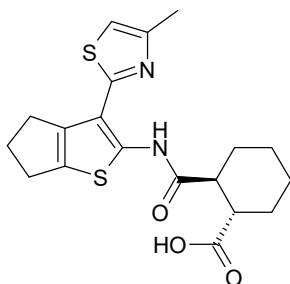


10 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 152, a partir de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 138, intermedio a) y el anhídrido cis-1,2-ciclohexanodi-carboxílico (NR CAS 13149-00-3). Se purificó el producto por cromatografía usando un gradiente de $CH_2Cl_2:MeOH$ (de 100:0 a 97:3). Sólido de color amarillo (35%). EM (IEN) $m/z = 391,2 [M+H]^+$.

15

Ejemplo 164

Ácido (1SR,2SR)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclohexanocarboxílico



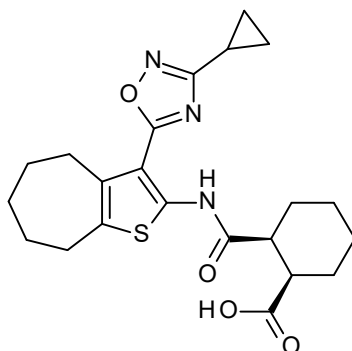
20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 152, a partir de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 138, intermedio a) y el anhídrido trans-1,2-ciclohexanodi-carboxílico (NR CAS 14166-21-3). Sólido de color pardo (39%). EM (IEN) $m/z = 389,2 [M-H]^-$.

25

Ejemplo 165

Ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclohexanocarboxílico

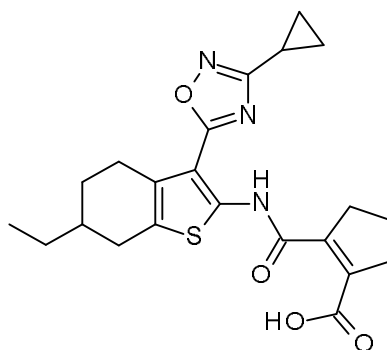
30



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 121, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il-amina (ejemplo 123, compuesto intermedio) y el anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (NR CAS 13149-00-3), usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 90:10 a 30:70) para la purificación cromatográfica. Sólido de color blanquecino (47%). EM (IEN) m/z = 430,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 166

Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-enocarboxílico



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-amina y el anhídrido ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5), usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (35%). EM (IEN) m/z = 428,2 [M+H]⁺.

Intermedio

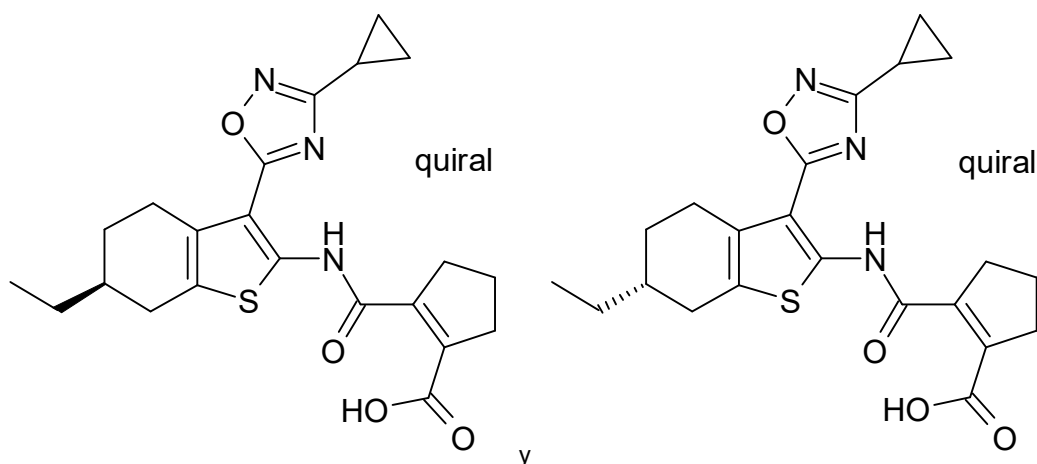
3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina

Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, intermedio, a partir de la 4-etil-ciclohexanona, el (3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.) y polvo de azufre, usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 90:10 a 80:20) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (97%). EM (IEN) m/z = 290,2 [M+H]⁺.

Ejemplos 167 y 168

Ácido 2-[(S)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-enocarboxílico y

Ácido 2-[(R)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-enocarboxílico



Se obtuvieron los compuestos del título por separación quirál del ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-6-etil-

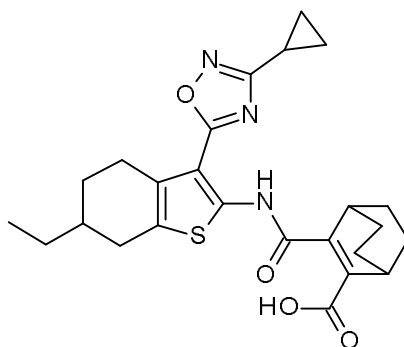
4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico (ejemplo 166) usando una columna Chiral Pak IC (20 X 250 mm) y como eluyente el EtOH (+0,5% de TFA).

Enantiómero que eluyó en primer lugar: Sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z = 428,2 [M+H]⁺.

Enantiómero que eluyó en segundo lugar: Sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z = 428,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 169

10 Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



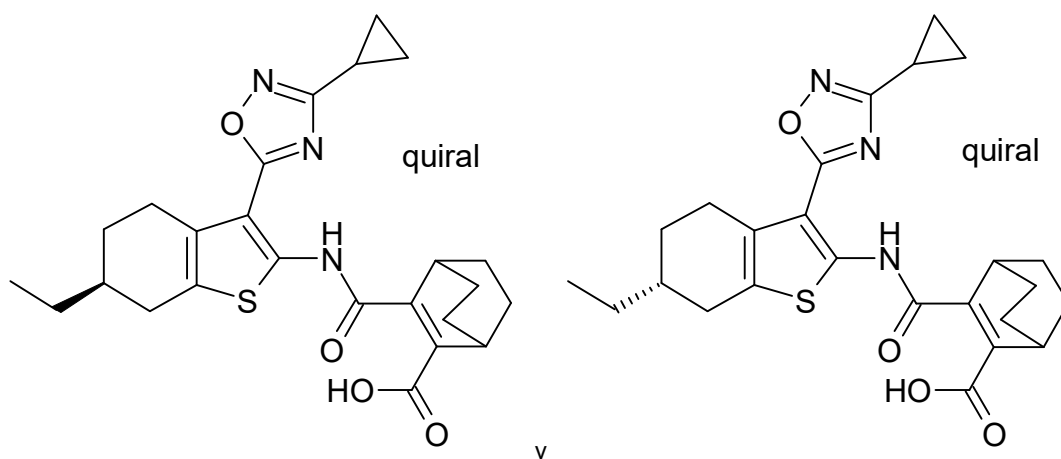
15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadi-azol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 184, compuesto intermedio) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5), usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo (29%). EM (IEN) m/z = 468,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplos 170 y 171

Ácido 3-[(S)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

25 y

Ácido 3-[(R)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



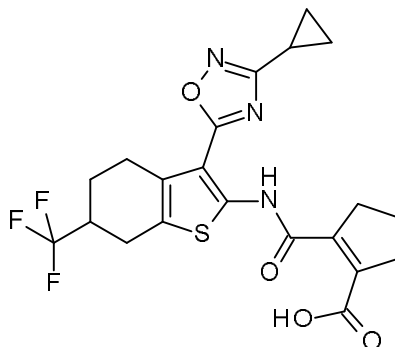
30 Se obtuvieron los compuestos del título por separación quiral del ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico (ejemplo 169) usando una columna Chiral Pak IC (20 X 250 mm) y como eluyente EtOH (+0,5% de TFA).

35 Enantiómero que eluyó en primer lugar: Sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z = 468,0 [M+H]⁺.

Enantiómero que eluyó en segundo lugar: Sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 468,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 172

5 Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]-ciclopent-1-enocarboxílico



10 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]-tiofen-2-ilamina y el anhídrido ciclopenteno-1,2-di-carboxílico (NR CAS 3205-94-5), usando un gradiente de $CH_2Cl_2:MeOH$ (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (42%). EM (IEN) $m/z = 468,2 [M+H]^+$.

15 Intermedio

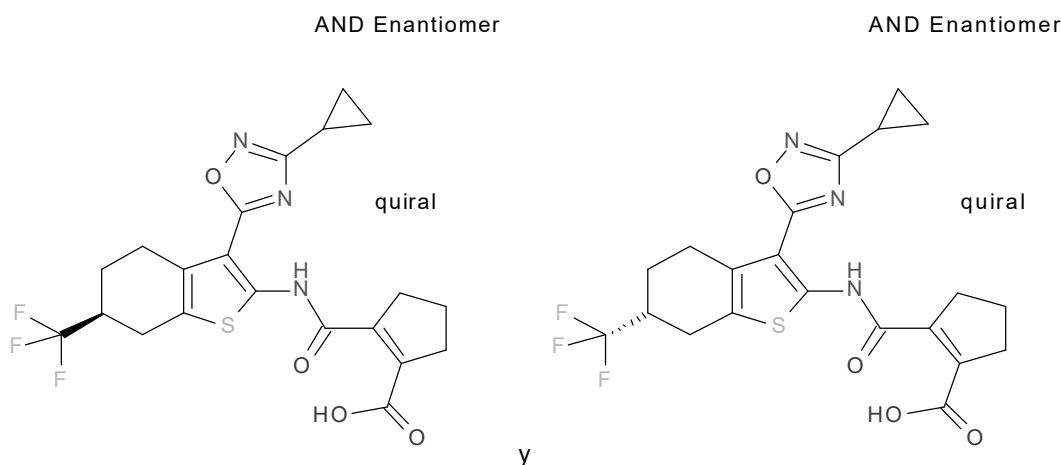
3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]-tiofen-2-ilamina

20 Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, a partir de la 4-(trifluorometil)ciclohexan-1-ona (NR CAS 75091-99-5), el (3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.) y polvo de azufre, usando un gradiente de $n\text{-hexano}:EtOAc$ (de 90:10 a 80:20) para la purificación cromatográfica. Sólido incoloro (82%). EM (IEN) $m/z = 330,2 [M+H]^+$.

Ejemplos 173 y 174

25 Ácido 2-[(S)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoi]-ciclopent-1-enocarboxílico y

30 Ácido 2-[(R)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoi]-ciclopent-1-enocarboxílico



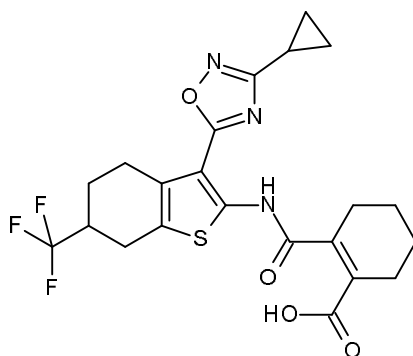
35 Se obtuvieron los compuestos del título por separación quiral del ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]-tiofen-2-il-carbamoi]-ciclo-pent-1-enocarboxílico (ejemplo 172) usando una columna Chiral Pak IC (20 X 250 mm) y como eluyente $EtOH (+0,1\%$ de DEA).

Enantiómero que eluyó en primer lugar: Sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 468,2 [M+H]^+$.

Enantiómero que eluyó en segundo lugar: Sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 468,2 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 175

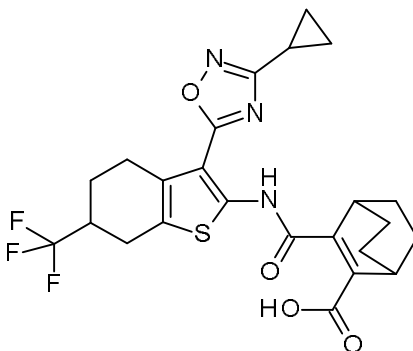
Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico



10 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-amina (ejemplo 172, intermedio) y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0), usando un gradiente de $CH_2Cl_2:MeOH$ (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica y realizando una cristalización posterior en CH_2Cl_2/n -hexano. Sólido de color blanquecino (34%). EM (IEN) $m/z = 482,4 [M+H]^+$.

Ejemplo 176

20 Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



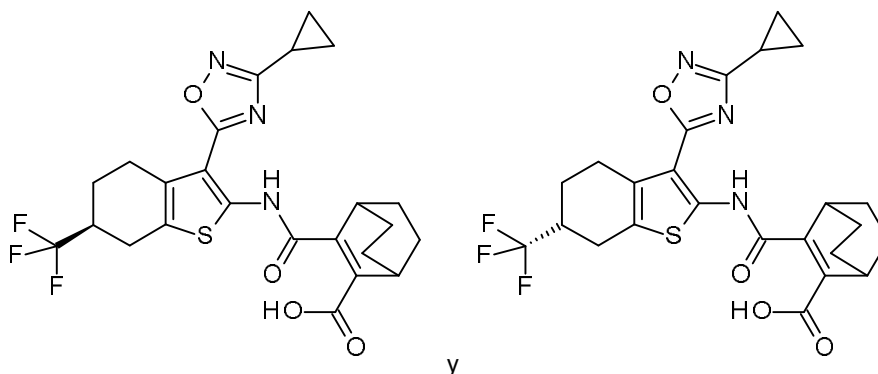
25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-amina (ejemplo 172, compuesto intermedio) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5) y usando un gradiente de CH_2Cl_2 (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (35%). EM (IEN) $m/z = 508,4 [M+H]^+$.

30 Ejemplos 177 y 178

Ácido 3-[(S)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

35 y

Ácido 3-[(R)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



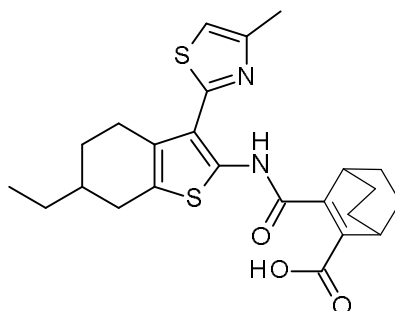
Se obtuvieron los compuestos del título por separación quiral del ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoi]l]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico (ejemplo 176), usando una columna Chiral Pak IC (20 X 250 mm) y como eluyente EtOH (+0,5% de TFA).

Enantiómero que eluyó en primer lugar: Sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 508,2 [M+H]^+$.

Enantiómero que eluyó en segundo lugar: Sólido de color amarillo. EM (IEN) $m/z = 508,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 179

Ácido 3-[6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 6-etil-3-(4-metiltiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5), usando un gradiente de $CH_2Cl_2:MeOH$ (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de la cristalización a partir de CH_2Cl_2/n -hexano. Sólido de color blanquecino (13%). EM (IEN) $m/z = 457,0 [M+H]^+$.

Intermedios

a) 6-Etil-3-(4-metiltiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina

Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del 2-(4-etilciclohexilideno)-2-(4-metiltiazol-2-il)acetonitrilo y azufre elemental, usando un gradiente de n -hexano:EtOAc (de 90:10 a 80:20). Líquido de color amarillo (62%). EM (IEN) $m/z = 278,8 [M+H]^+$.

b) 2-(4-Etilciclohexilideno)-2-(4-metiltiazol-2-il)-acetonitrilo

Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la 4-etil-ciclohexanona y el (4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo (NR CAS 19785-39-8), usando un gradiente de n -hexano:EtOAc (de 90:10 a 80:20) para la purificación cromatográfica. Líquido de color pardo (56%). EM (IEN) $m/z = 247,2 [M+H]^+$.

Ejemplos 180 y 181

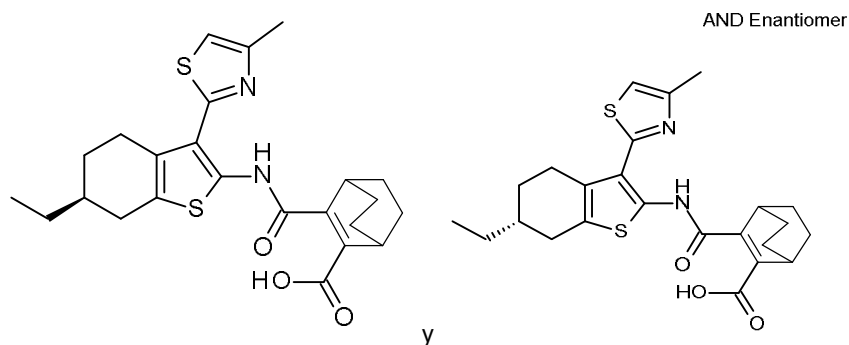
Ácido 3-[(S)-6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

5

y

Ácido 3-[(R)-6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

10



Se obtuvieron los compuestos del título por separación quiral del ácido 3-[6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico (ejemplo 179), usando una columna Chiral Pak IC (20 X 250 mm) y como eluyente EtOH (+0,5% de TFA).

15

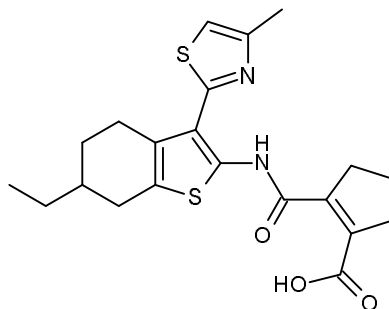
Enantiómero que eluyó en primer lugar: Sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z = 457,0 [M+H]⁺.

Enantiómero que eluyó en segundo lugar: Sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z = 457,6 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 182

Ácido 2-[6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l]-ciclopent-1-eno-carboxílico



25

Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 179, intermedio a) y el anhídrido ciclopenteno-1,2-di-carboxílico (NR CAS 3205-94-5) usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color amarillo (57%). EM (IEN) m/z = 417,0 [M+H]⁺.

30

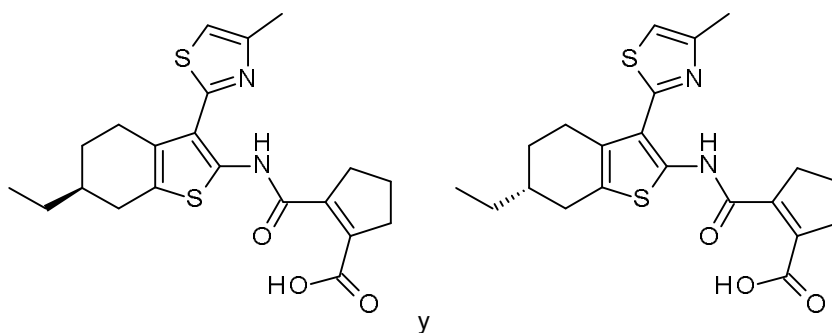
Ejemplos 183 y 184

Ácido 2-[(S)-6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l]-ciclopent-1-eno-carboxílico

35

y

Ácido 2-[(R)-6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l]-ciclopent-1-eno-carboxílico



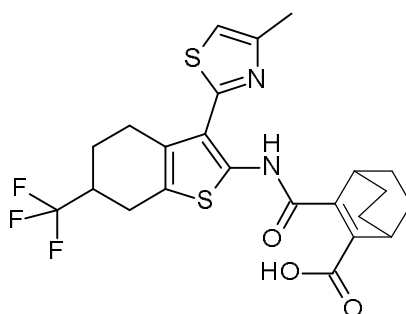
Se obtuvieron los compuestos del título por separación quiral del ácido 2-[6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-eno-carboxílico (ejemplo 182), usando una columna Chiral Pak IC (20 X 250 mm) y como eluyente EtOH (+0,5% de TFA).

Enantiómero que eluyó en primer lugar: Sólido amarillo. EM (IEN) $m/z = 417,0 [M+H]^+$.

Enantiómero que eluyó en segundo lugar: Sólido amarillo. EM (IEN) $m/z = 417,6 [M+H]^+$.

Ejemplo 185

Ácido 3-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



Se preparó el compuesto del título a partir de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5), usando un gradiente de CH_2Cl_2 :MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de CH_2Cl_2 /n-hexano. Sólido de color amarillo (26%). EM (IEN) $m/z = 497,0 [M+H]^+$.

Intermedios

a) 3-(4-Metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina

Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del (4-metil-tiazol-2-il)-(4-trifluorometil-ciclohexilideno)-acetonitrilo y azufre elemental, usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 90:10 a 80:20) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (56%). EM (IEN) $m/z = 318,8 [M+H]^+$.

b) (4-Metil-tiazol-2-il)-(4-trifluorometil-ciclo-hexilideno)-acetonitrilo

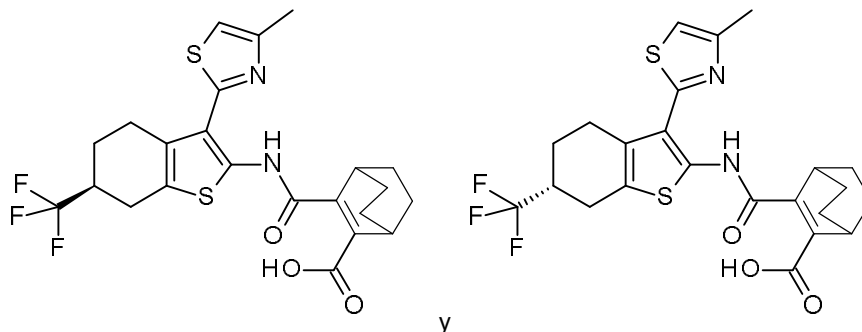
Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la 4-trifluorometil-ciclohexanona (NR CAS 75091-99-5) y el (4-metil-tiazol-2-il)-acetonitrilo (NR CAS 19785-39-8), usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 90:10 a 80:20) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo (77%). EM (IEN) $m/z = 287,0 [M+H]^+$.

Ejemplos 186 y 187

Ácido 3-[(S)-3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

y

Ácido 3-[(R)-3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

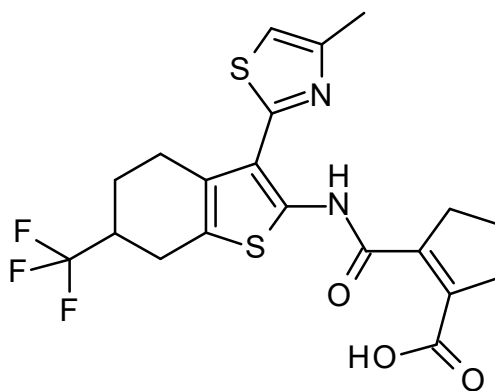


5
Se obtuvieron los compuestos del título por separación quiral del ácido 3-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico (ejemplo 185) usando una columna Chiral Pak IC (20 X 250 mm) y como eluyente EtOH (+0,1% de DEA).

10 Enantiómero que eluyó en primer lugar: Sólido amarillo. EM (IEN) m/z = 497,0 [M+H]⁺.
Enantiómero que eluyó en segundo lugar: Sólido amarillo. EM (IEN) m/z = 497,6 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 188

Ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico

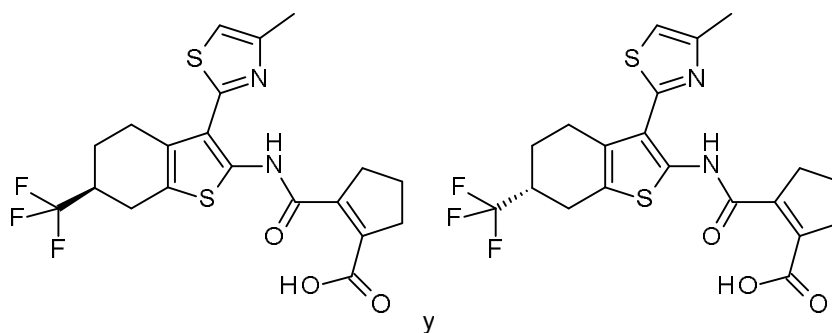


20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 185, intermedio a) y el anhídrido ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5), usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color amarillo (42%). EM (IEN) m/z = 457,0 [M+H]⁺.

Ejemplos 189 y 190

30 Ácido 2-[(S)-3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico

y
35 Ácido 2-[(R)-3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico



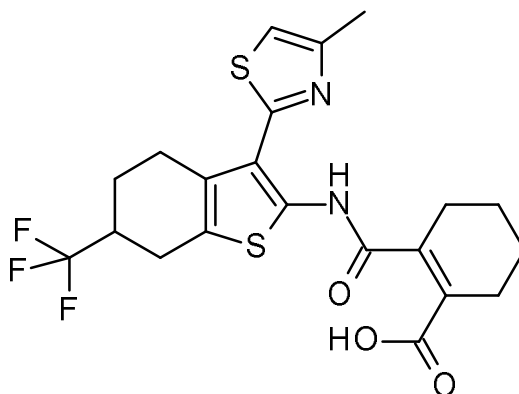
5 Se obtuvieron los compuestos del título por separación quiral del ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-enocarboxílico (ejemplo 188) usando una columna Chiral Pak IC (20 X 250 mm) y como eluyente EtOH (+0,1% de DEA).

Enantiómero que eluyó en primer lugar: Sólido amarillo. EM (IEN) $m/z = 457,0 [M+H]^+$.

10 Enantiómero que eluyó en segundo lugar: Sólido amarillo. EM (IEN) $m/z = 457,6 [M+H]^+$.

Ejemplo 191

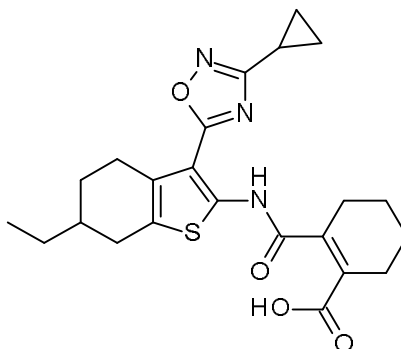
Ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico



15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-tri-fluor-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 185, intermedio a) y el anhídrido 1-ciclo-hexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0) y usando un gradiente de $CH_2Cl_2:MeOH$ (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de CH_2Cl_2/n -hexano. Sólido de color amarillo (32%). EM (IEN) $m/z = 471,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 192

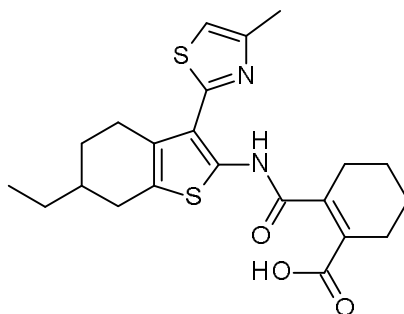
25 Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-hex-1-enocarboxílico



5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 166, compuesto intermedio) y el anhídrido 1-ciclo-hexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0) y usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color pardo (38%). EM (IEN) m/z = 442,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 193

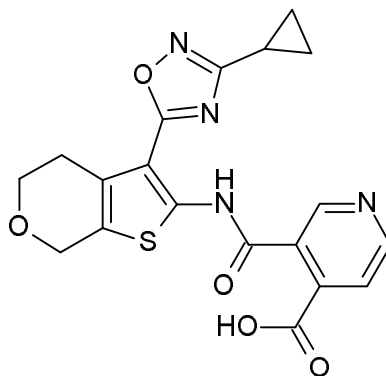
10 Ácido 2-[6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico



15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 179, intermedio a) el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0), usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color verde claro (26%). EM (IEN) m/z = 431,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 194

20 Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-isonicotínico



25 A una solución del 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-isonicotinato de metilo (50 mg, 0,117 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron a 25°C H₂O (2 ml) y LiOH (6 mg, 0,234 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 30 min. Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en 5 ml de H₂O y se lavó con 15 ml de EtOAc. Se acidificó la fase acuosa con una solución acuosa 2 M de HCl y se extrajo tres veces con 20 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el producto en bruto resultante por HPLC preparativa (NH₄OAc/CH₃CN). Sólido de color blanquecino (30 mg, 62%). EM (IEN) m/z = 413,2 [M+H]⁺.

Intermedio

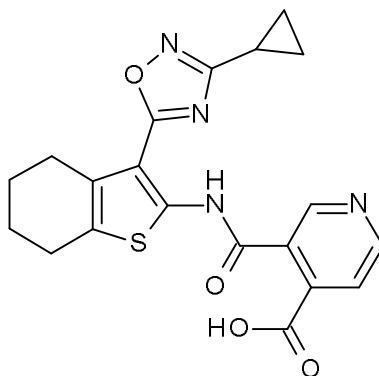
35 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-isonicotinato de metilo

40 A una solución de la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirano-2-amina (ejemplo 55, intermedio) (150 mg, 0,57 mmol) en THF (8 ml) se le añadieron el piridin-3,4-dicarboxilato de 4-metilo (NR CAS 24202-74-2) (155 mg, 0,854 mmol), la DIPEA (0,471 ml, 2,848 mmol) y el anhídrido propilfosfónico (solución al 50% p/v en EtOAc) (1,8 ml, 2,85 mmol). En un tubo cerrado herméticamente se calentó la mezcla de reacción a 150°C durante 8 horas. Se enfrió la mezcla reaccionante, se diluyó con 30 ml de EtOAc y se lavó con 20 ml de H₂O y 30 ml

de salmuera. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto resultante por HPLC preparativa (CH₃CN/ácido fórmico). Sólido de color verde claro (53 mg, 22%). EM (IEN) m/z = 427,4 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 195

Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-iso-nicotínico



10 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 194, a partir del 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoi]l-isonicotinato de metilo y usando HPLC preparativa (NH₄OAc/CH₃CN) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (19%). EM (IEN) m/z = 411,0 [M+H]⁺.

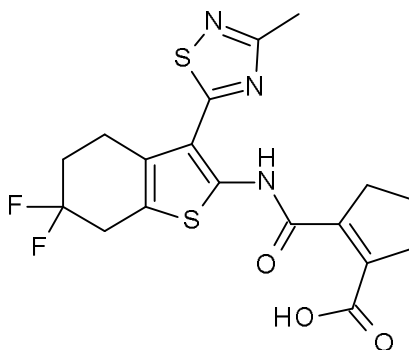
15 Intermedio

3-[3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-isonicotinato de metilo

20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 194, compuesto intermedio, a partir de la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]-tiofeno-2-amina (ejemplo 27, intermedio b) y el piridin-3,4-dicarboxilato de 4-metilo (CAS 24202-74-2), usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 90:10 a 80:20) para la purificación cromatográfica. Sólido de color verde claro (45%). EM (IEN) m/z = 425,4 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 196

Ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-ciclopent-1-enocarboxílico



30 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5) y usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color amarillo (22%). EM (IEN) m/z = 424,2 [M-H]⁻.

35

Intermedio

a) 6,6-Difluor-3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina

Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, intermedio, a partir de la 4,4-difluor-ciclohexanona (NR CAS 22515-18-0), el (3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-acetonitrilo y azufre elemental, usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 90:10 a 80:20) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (68%). EM (IEN) m/z = 286,2 [M-H].

5

b) (3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-acetonitrilo

A una solución del 5-cloro-3-metil-[1,2,4]tiadiazol (800 mg, 5,94 mmol; NR CAS 21734-85-0) en THF seco (15 ml) se le añadió CH₃CN seco (0,625 ml, 11,89 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se le añadió por goteo a la misma temperatura, la bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en THF) (11,89 ml, 11,89 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 5 horas. Se inactivó mezcla de reacción a 0°C con 5 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 60 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía a través de una columna de gel de sílice que eluyó con un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 90:10 a 80:20 (740 mg, 89%).

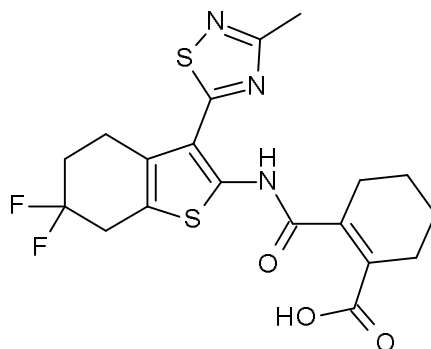
10

15

Ejemplo 197

Ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico

20



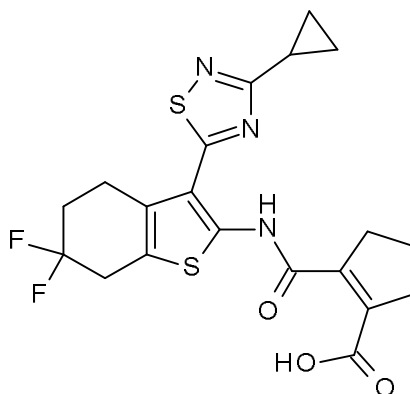
25

Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 196, intermedio a) y el anhídrido 1-ciclo-hexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0), usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color blanquecino (15%). EM (IEN) m/z = 438,4 [M-H].

30

Ejemplo 198

Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico



35

Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5), usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido

de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color amarillo (38%). EM (IEN) m/z = 452,2 [M+H]⁺.

Intermedios

5 a) 6,6-Difluor-3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina

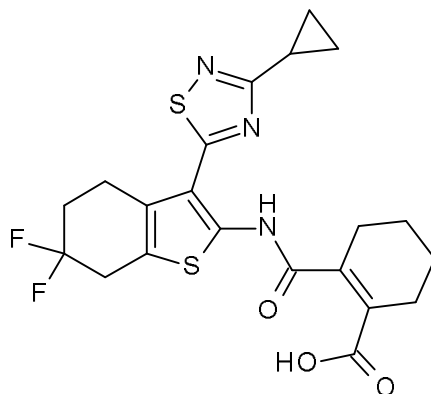
10 Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, intermedio, a partir de la 4,4-difluor-ciclohexanona (NR CAS 22515-18-0), el (3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-acetonitrilo y azufre elemental, usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 90:10 a 80:20) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (64%). EM (IEN) m/z = 314,2 [M+H]⁺.

b) (3-Ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-acetonitrilo

15 Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 196, intermedio b, a partir del 5-cloro-3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol (EvoBlocks, Ltd.) y el acetonitrilo y usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 90:10 a 80:20) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo (75%).

Ejemplo 199

20 Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico

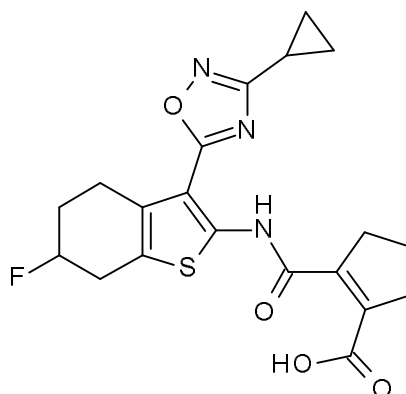


25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 198, intermedio a) y el anhídrido 1-ciclo-hexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0) y usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color amarillo (19%). EM (IEN) m/z = 466,2 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 200

35 Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-fluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-fluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5) y usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color amarillo (21%). EM (IEN) m/z = 418,4 [M+H]⁺.

5

Intermedios

a) 3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-fluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina

Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, intermedio, a partir de la 4-fluor-ciclohexanona (102), el (3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo y azufre elemental, usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 90:10 a 80:20). Sólido de color amarillo (36%). EM (IEN) m/z = 280,0 [M+H]⁺.

15

b) 4-fluor-ciclohexanona

A una solución del 4-fluor-ciclohexanol (140 mg, 1,18 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadieron clorocromato de piridinio (PCC; 411 mg, 1,90 mmol) y MgSO₄ (1 g) y se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de gel de sílice y se concentró el filtrado a presión reducida. Sólido pegajoso de color amarillo claro (44%).

20

c) 4-fluor-ciclohexanol

A una solución del (4-fluor-ciclohexiloximetil)-benceno (1,2 g, 5,39 mmol) en una mezcla de THF/MeOH (20 ml, 1:1 v/v) se le añadió LiOH.H₂O (8 ml, 1,2 M en H₂O) y se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O y se extrajo 5 veces con 20 ml de MeOH:CH₂Cl₂ (10:90). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Aceite de color amarillo (78%). EM (IEN) m/z = 118,0 [M]⁺.

25

d) (4-fluor-ciclohexiloximetil)-benceno

A una solución del 4-benciloxi-ciclohexanol (13,5 g, 61,29 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadió a -78°C el trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST; 8,03 ml, 61,29 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 10 min, a 0°C durante 1 h y a 25°C durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con 20 ml de CH₂Cl₂, se lavó con 20 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se purificó el producto en bruto por cromatografía a través de una columna de gel de sílice que eluyó con un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 95:5 a 90:10). Líquido incoloro (9%).

35

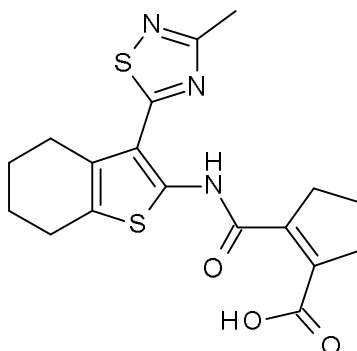
e) 4-benciloxi-ciclohexanol

En atmósfera de argón a una solución del ciclohexano-1,4-diol (10 g, 86,08 mmol) en CHCl₃ (100 ml) se le añadieron lentamente a 25°C la piridina (10,53 ml, 129,13 mmol) y el cloruro de benzoilo (13,11 ml, 111,91 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 12 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con 80 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 200 ml de H₂O. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se purificó el producto en bruto por cromatografía a través de una columna de gel de sílice que eluyó con un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 80:20 a 70:30). Líquido incoloro (58%).

40

Ejemplo 201

Ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico



50

Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5), usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización

a partir de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-hexano}$. Sólido de color amarillo (32%). EM (IEN) $m/z = 390,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

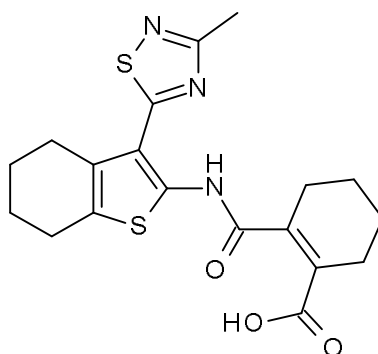
Intermedio

5 3-(3-Metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina

Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, intermedio, a partir de la ciclohexanona, el (3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-acetonitrilo (ejemplo 196, intermedio b) y azufre elemental, usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 90:10 a 80:20) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (70%). EM (IEN) $m/z = 252,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 202

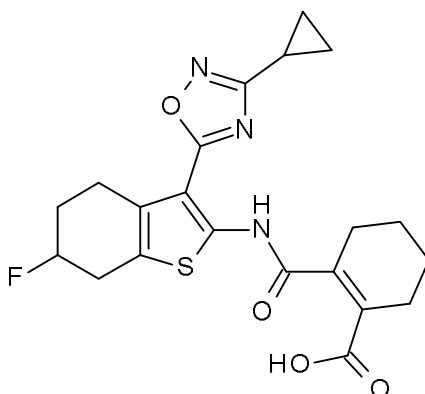
15 Ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 201, compuesto intermedio) y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0), usando un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-hexano}$. Sólido de color amarillo (25%). EM (IEN) $m/z = 404,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 203

25 Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-fluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico

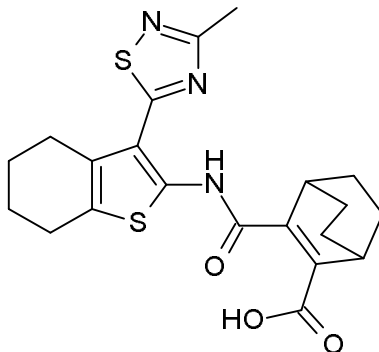


Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-fluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 200, intermedio a) y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0), usando un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-hexano}$. Sólido de color blanquecino (18%). EM (IEN) $m/z = 432,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 204

Ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

5

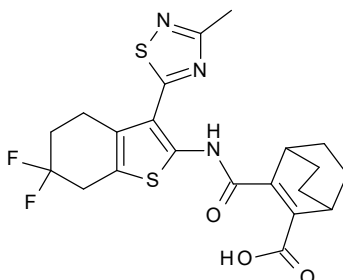


Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 201, compuesto intermedio) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5), usando un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (de 99:1 a 98:2), seguido de cristalización a partir de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexano. Sólido de color amarillo (36%). EM (IEN) $m/z = 428,2$ $[\text{M-H}]^-$.

10

Ejemplo 205

15 Ácido 3-[6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



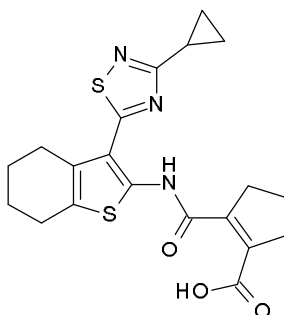
20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 196, intermedio a) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5), usando un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica seguido de cristalización a partir de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexano. Sólido de color blanquecino (17%). EM (IEN) $m/z = 466,0$ $[\text{M+H}]^+$.

25

Ejemplo 206

30 Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico

30

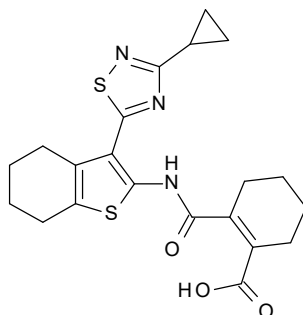


Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5), usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color amarillo (39%). EM (IEN) m/z = 416,0 [M+H]⁺.

5

Intermedio3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina

Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, compuesto intermedio, a partir de la ciclohexanona, el (3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-acetonitrilo (ejemplo 198, intermedio b) y azufre elemental, usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 90:10 a 80:20) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (84%). EM (IEN) m/z = 278,2 [M+H]⁺.

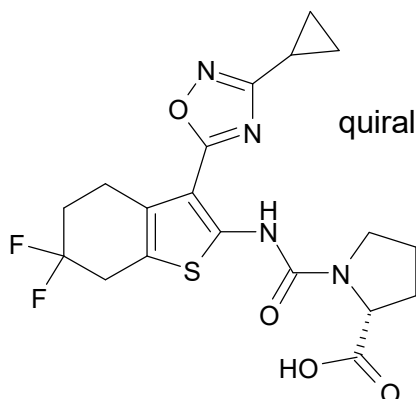
15 Ejemplo 207Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico

Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 206, compuesto intermedio) y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0), usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color blanquecino (15%). EM (IEN) m/z = 430,0 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 208Ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico

30



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27, a partir del 3-ciclopropil-5-(6,6-difluor-2-isocianato-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,2,4]-oxadiazol y la D-prolina. Se purificó el producto por cromatografía a través de una columna de gel de sílice que eluyó con un gradiente de MeOH:CH₂Cl₂ (de 2:98 a 5:95). Sólido de color blanquecino (44%). EM (IEN) m/z = 439,2 (M+H)⁺.

35

Intermedio

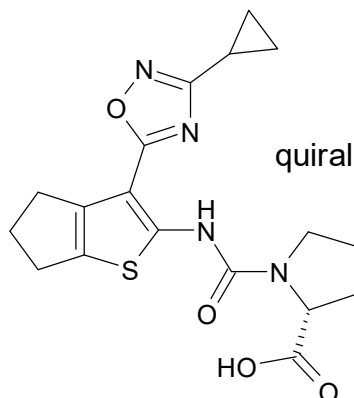
40

3-Ciclopropil-5-(6,6-difluor-2-isocianato-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,2,4]oxadiazol

5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27, intermedio a, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 144, compuesto intermedio) después de un tiempo de reacción de 2 h a 25°C. Sólido incoloro (98%) que se usó en el paso siguiente sin purificación.

Ejemplo 209

10 Ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico



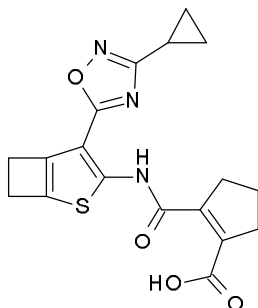
15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27, a partir del 3-ciclopropil-5-(2-isocianato-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-3-il)-[1,2,4]oxadiazol y la D-prolina, usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 98:2 a 95:5) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color blanco (6%). EM (IEN) m/z = 389,2 [M+H]⁺.

Intermedio3-Ciclopropil-5-(2-isocianato-5,6-dihidro-4H-ciclo-penta[b]tiofen-3-il)-[1,2,4]oxadiazol

25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27, intermedio a, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta-[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 132, compuesto intermedio). Sólido incoloro (98%), que se usó en el paso siguiente sin más purificación.

Ejemplo 210

30 Ácido 2-[4-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-tia-biciclo[3.2.0]hepta-1(5),3-dien-3-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico



35 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 4-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-tia-biciclo[3.2.0]hepta-1(5),3-dien-3-ilamina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5) y usando una HPLC preparativa (NH₄OAc /CH₃CN) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (4%). EM (IEN) m/z = 372,0 [M+H]⁺.

Intermedio

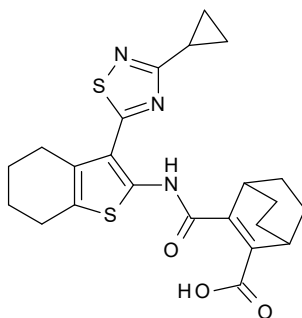
40

2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-tiabencilo-[3.2.0]hepta-1(5),2-dien-3-amina

5 Se sintetiza el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, compuesto intermedio, a partir de la ciclobutanona, el (3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.) y azufre elemental, usando una HPLC preparativa (NH₄OAc /CH₃CN) para la purificación cromatográfica. Sólido de color pardo (6%). EM (IEN) m/z = 234,4 [M+H]⁺.

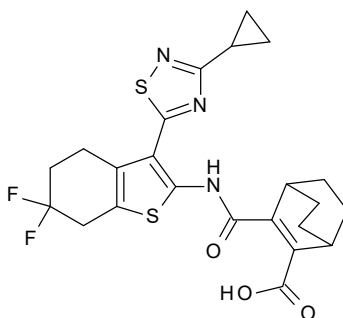
Ejemplo 211

10 Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



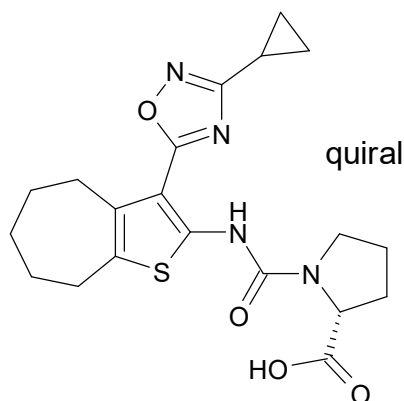
15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 206, compuesto intermedio) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5), usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color amarillo (22%). EM (IEN) m/z = 456,0 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 212
 25 Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



30 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 198, intermedio a) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5), usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color amarillo claro(17%). EM (IEN) m/z = 492,2 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 213
Ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico



5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir del 3-ciclopropil-5-(2-isocianato-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-3-il)-[1,2,4]oxa-diazol y la D-prolina y usando un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (de 98:2 a 95:5) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexano. Sólido de color blanquecino (29%). EM (IEN) $m/z = 417,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

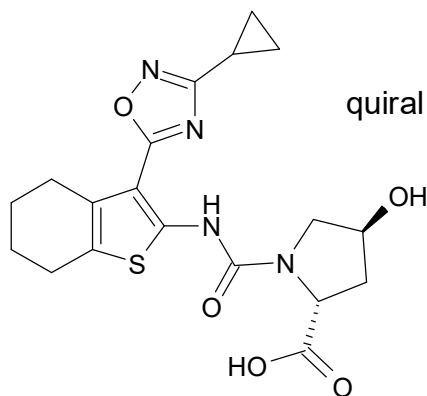
Intermedio

10 3-Ciclopropil-5-(2-isocianato-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-3-il)-[1,2,4]oxadiazol

15 Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27, intermedio a, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 123, compuesto intermedio). Se evaporó el disolvente y se usó el compuesto resultante en el paso siguiente sin más purificación. Sólido incoloro (97%).

Ejemplo 214

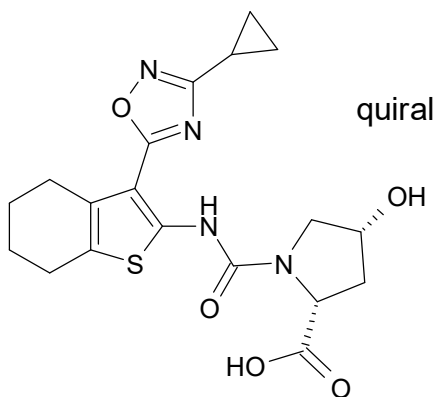
20 Ácido (2R,4S)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico



25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27, a partir del 3-ciclopropil-5-(2-isocianato-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol (ejemplo 27, intermedio a) y el ácido (2R,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (NR CAS 3398-22-9), usando un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (de 98:2 a 95:5) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -hexano. Sólido de color blanquecino (12%). EM (IEN) $m/z = 419,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Ejemplo 215

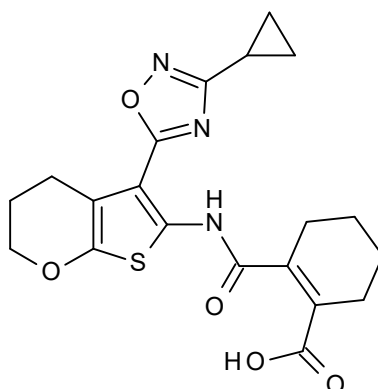
Ácido (2R,4R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico



5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27, a partir del 3-ciclopropil-5-(2-isocianato-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-il)-1,2,4-oxadiazol (ejemplo 27, intermedio a) y el ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (NR CAS 2584-71-6), usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 98:2 a 95:5) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color amarillo (8%). EM (IEN) m/z = 417,4 [M-H].

10 Ejemplo 216

Ácido 2-[5-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[2,3-b]piran-6-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico



15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 5-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[2,3-b]piran-6-ilamina y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0), usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color amarillo (12%). EM (IEN) m/z = 416,2 [M+H]⁺.

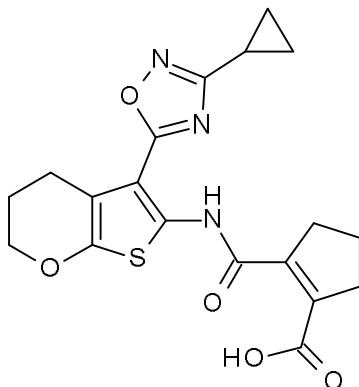
20 Intermedio

5-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[2,3-b]piran-6-ilamina

25 Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, compuesto intermedio, a partir de la dihidro-piran-3-ona (NR CAS 23462-75-1), el (3-ciclopropil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.) y azufre elemental, usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 90:10 a 80:20) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo claro(45%). EM (IEN) m/z = 264,2 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 217

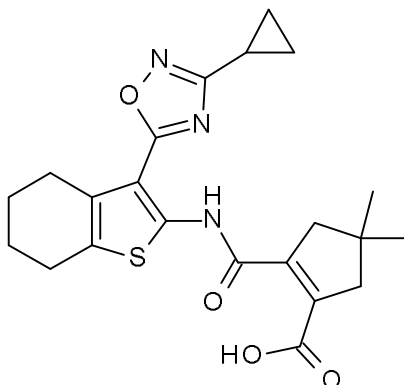
Ácido 2-[5-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[2,3-b]piran-6-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico



5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 5-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[2,3-b]piran-6-ilamina (ejemplo 234, compuesto intermedio) y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5), usando un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-hexano}$. Sólido de color amarillo (24%). EM (IEN) $m/z = 400,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 218

10 Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-4,4-dimetil-ciclopent-1-enocarboxílico



15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 113, a partir del 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-4,4-dimetil-ciclopent-1-enocarboxilato de metilo, usando un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (de 99:1 a 98:2) seguido de cristalización a partir de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-hexano}$. Sólido de color amarillo (70%). EM (IEN) $m/z = 428,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedios

20 a) 2-[3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-4,4-dimetil-ciclopent-1-enocarboxilato de metilo

25 A una solución del 4,4-dimetil-ciclopent-1-eno-1,2-dicarboxilato de monometilo (152 mg, 0,765 mmol) en cloruro de tionilo (5 ml) se le añadió la DMF (0,1 ml) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se diluyó el residuo con 10 ml de tolueno y se evaporó para retirar el exceso de cloruro de tionilo. Se disolvió el cloruro ácido en bruto en CH_2Cl_2 (5 ml) y se añadió por goteo a 25°C a una solución de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilamina (200 mg, 0,765 mmol) y la DIPEA (0,253 ml, 1,531 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 12 h, se diluyó con 20 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con 20 ml de H_2O . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto por cromatografía a través de una columna de gel de sílice que eluyó con un gradiente de $n\text{-hexano}:\text{EtOAc}$ (de 90:10 a 80:20). Sólido de color pardo (175 mg, 52%). EM (IEN) $m/z = 442,2$ $(\text{M}+\text{H})^+$.

35 b) 4,4-Dimetil-ciclopent-1-eno-1,2-dicarboxilato de monometilo

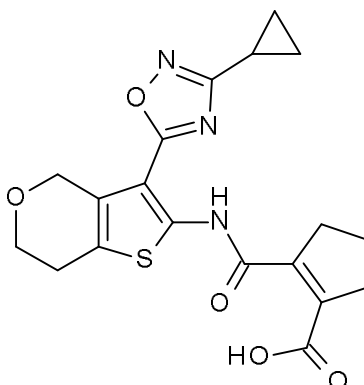
Se agitó a 25°C durante 1 h una mezcla de anhídrido acético (0,435 ml, 4,632 mmol), la DIPEA (0,765 ml, 4,632 mmol) y formiato sódico (472 mg, 6,947 mmol). A la solución incolora se le añadieron el 4,4-dimetil-2-trifluorometano-sulfoniloxi-ciclopent-1-enocarboxilato de metilo (700 mg, 2,316 mmol) disuelto en DMF (10 ml) y después el Pd(OAc)₂ (26 mg, 0,116 mmol) y el LiCl (295 mg, 6,947 mmol). Se agitó la mezcla de reacción de color par oscuro resultante a 25°C durante 12 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre 20 ml de una solución 2 M de HCl y se extrajo dos veces con 20 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de H₂O y 20 ml de salmuera, se secaron sobre con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía a través de una columna de gel de sílice que eluyó con un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2). Líquido de color pardo (402 mg, 88%).

c) 4,4-Dimetil-2-trifluorometanosulfoniloxi-ciclopent-1-enocarboxilato de metilo

A una solución del 4,4-dimetil-2-oxo-ciclopentano-carboxilato de metilo (500 mg, 2,93 mmol; NR CAS 60585-44-6) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió a -78°C la DIPEA (2,379 ml, 14,39 mmol). Después de agitar a -78°C durante 10 min, se le añadió por goteo a -78°C el anhídrido trifluorometanosulfónico (0,585 ml, 3,525 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 12 h. Se dejó calentar la mezcla de reacción a 25°C y se vertió sobre 50 ml de H₂O. Se separaron las fases, se lavó la fase orgánica con 50 ml de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, se secó y se evaporó. Se purificó el producto en bruto resultante por cromatografía a través de una columna de gel de sílice que eluyó con un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 98:2 a 95:5). Líquido de color pardo (710 mg, 80%).

Ejemplo 219

Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-ilcarbamoi]l-ciclopent-1-enocarboxílico



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-ilamina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5), usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2), seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color amarillo (24%). EM (IEN) m/z = 400,2 [M-H]⁺.

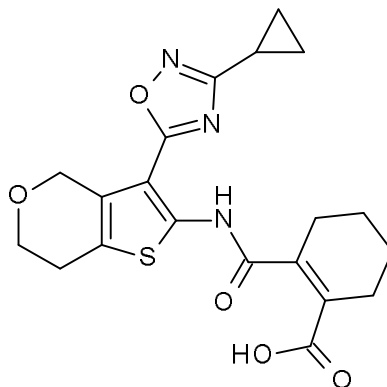
Intermedio

3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-ilamina

Se sintetizó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, intermedio, a partir de la dihidro-piran-3-ona (NR CAS 23462-75-1), el (3-ciclopropil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.) y polvo de azufre, usando un gradiente de n-hexano:EtOAc (de 95:5 a 90:10) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo claro(6%). EM (IEN) m/z = 262,2 [M-H]⁺.

Ejemplo 220

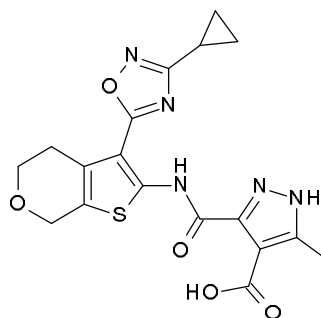
Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-ilcarbamoi]l-ciclohex-1-enocarboxílico



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 57, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-ilamina (ejemplo 219, intermedio) y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0), usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 99:1 a 98:2) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color amarillo claro (71%). EM (IEN) m/z = 416,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 221

Ácido 3-(3-(3-ciclopropil-1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Se agitó a TA durante 3,5 h una suspensión del 3-(3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de *terc*-butilo (0,02 g, 42,4 μmol) en ácido fórmico (781 mg, 651 μl, 17,0 mmol). Se vertió la suspensión sobre una solución acuosa 1 M de HCl y EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Sólido de color pardo claro (0,017 g; 96%). EM (IEN) m/z = 414,09 [M-H]⁻.

Intermedios

a) 3-(3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-di-hidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirano-2-amina (0,084 g, 319 μmol; ejemplo 55, intermedio) y el ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (72,2 mg, 319 μmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se le añadieron el tetrafluorborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (105 mg, 383 μmol; NR CAS 878-23-9) y la DIPEA (82,5 mg, 111 μl, 638 μmol) y se agitó la solución de color amarillo a TA durante 67 h. Se evaporó la mezcla de reacción y se purificó el producto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%) (de 20:80 a 98:2). Sólido de color pardo claro (0,02 g; 13%). EM (IEN) m/z = 472,16 [M+H]⁺.

b) Ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

A una solución del 2-acetil-3-aminomaleato de 4-bencilo y 1-*terc*-butilo (0,5 g, 1,57 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió la hidrazina hidratada (78,4 mg, 76,1 μl, 1,57 mmol) y se calentó a reflujo la solución incolora transparente durante 1,5 h. Se trató la mezcla de reacción con gel de sílice y se concentra. Se purificó el compuesto por

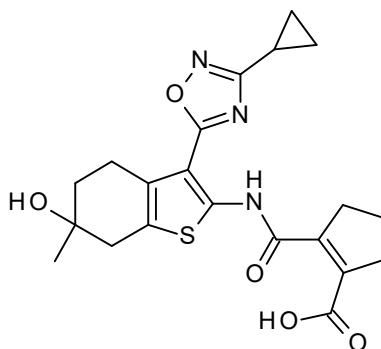
cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Sólido incoloro (0,085 g; 24%). EM (IEN) $m/z = 225,09 [M-H]^-$.

c) 2-Acetil-3-aminomaleato de 4-bencilo y 1-*terc*-butilo

5 A una solución del 3-oxobutanoato de *terc*-butilo (3,3 g, 3,46 ml, 20,9 mmol, NR CAS 1694-31-1) y el cianoformiato de bencilo (3,36 g, 2,99 ml, 20,9 mmol, NR CAS 5532-86-5) en CH_2Cl_2 (10,0 ml) se le añadió el acetil-acetonato de cinc (II) (275 mg, 1,04 mmol, NR CAS 108503-47-5) y se agitó la mezcla de reacción de color amarillo claro
10 resultante a TA durante 2 h. Se evaporó la mezcla de reacción, se recogió el residuo en Et_2O (60 ml) y se filtró la suspensión a través de Dicalite. Se lavó el sólido con Et_2O (40 ml) y se evaporó filtrado. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (ISCO) que eluyó con un
15 gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 65:35). Se combinaron las fracciones que contienen producto y se evaporaron hasta que se formó una suspensión. Se filtró la suspensión y se lavó la torta del filtro con n-heptano para dar el compuesto deseado en forma de mezcla E/Z. Sólido incoloro (2,66 g, 40%). EM (IEN) $m/z = 318,14 [M-H]^-$. Se
20 combinaron las fracciones que contienen producto impuro y se evaporaron hasta que se formó una suspensión. Se filtró la suspensión y se lavó con n-heptano para dar otro lote de compuesto. Sólido incoloro (2,72 g; 40,8%). EM (IEN) $m/z = [M+H]^+$.

Ejemplo 222

20 Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-hidroxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico



25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, a partir del 2-amino-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-metil-5,7-dihidro-4H-benzotiofen-6-ol y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5) después de un tiempo de reacción de 4 h, usando una HPLC preparativa (Gemini NX) con un
30 gradiente (de 80:20 a 98:2) de MeOH:H₂O (con un 0,05% de ácido fórmico) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo (35%). EM (IEN) $m/z = 428,130 [M-H]^-$.

Intermedios

35 a) 2-Amino-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-metil-5,7-dihidro-4H-benzotiofen-6-ol

Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del 2-(3-ciclo-propil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(4-hidroxi-4-metil-ciclo-hexilideno)acetonitrilo después de un tiempo de reacción de 3 h a 65°C. Se purificó el compuesto deseado por cromatografía a través de gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Sólido de color amarillo
40 claro(75%). EM (IEN) $m/z = 292,111 [M+H]^+$.

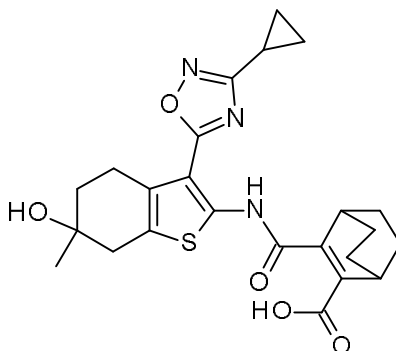
b) 2-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(4-hidroxi-4-metil-ciclohexilideno)acetonitrilo

45 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la 4-hidroxi-4-metilciclohexanona (300 mg, 2,34 mmol, NR CAS 17429-02-6) y el 2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.) después de un tiempo de reacción de 3 h a 110°C. Se purificó el producto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Aceite rojo (69%). EM (IEN) $m/z = 260,139 [M+H]^+$.

50 Ejemplo 223

Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-hidroxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-

biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico



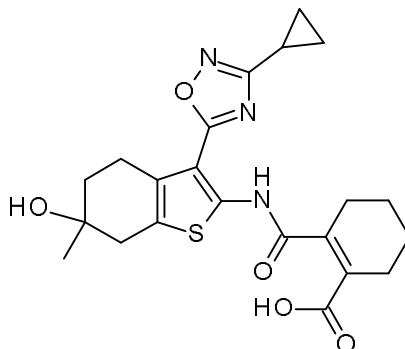
5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, a partir del 2-amino-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-metil-5,7-dihidro-4H-benzotiofen-6-ol (ejemplo 222, intermedio a) y el anhídrido biciclo[2.2.2]-oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5) después de un tiempo de reacción de 4 h a 65°C. Se purificó el producto por HPLC preparativa (Gemini NX) con un gradiente (de 80:20 a 98:2) de MeOH:H₂O (con un 0,05% de ácido fórmico). Sólido de color amarillo (84%). EM (IEN) m/z = 468,161 [M-H]⁻.

10

Ejemplo 224

Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-hidroxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico

15

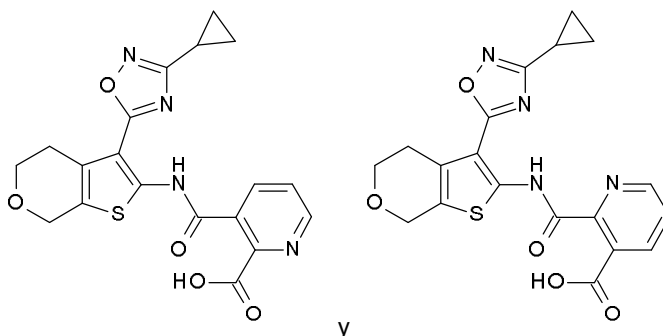


20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, a partir del 2-amino-3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-metil-5,7-dihidro-4H-benzotiofen-6-ol (ejemplo 222, intermedio a) y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0). Se purificó el residuo por HPLC preparativa (Gemini NX) con un gradiente (de 80:20 a 98:2) de MeOH:H₂O (con un 0,05% de ácido fórmico). Sólido de color pardo claro (68%). EM (IEN) m/z = 442,145 [M-H]⁻.

25 Ejemplos 225 y 226

Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tienof[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-piridin-2-carboxílico y

Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tienof[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-nicotínico



y

5 A una suspensión del 2-(3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadi-azol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi)-
 nicotinato de metilo (0,048 g, 113 μmol) en dioxano (2 ml) y H_2O (2 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado
 (5,67 mg, 135 μmol). Después de 100 min se añadió otro lote de dioxano (4 ml). Después de 4,5 h se añadió otro
 lote de hidróxido de litio monohidratado (2,83 mg, 67,5 μmol) y se continuó la agitación durante 1,75 h. Después de
 10 agitar a TA durante 6,25 h se vertió la solución de color pardo claro sobre una solución acuosa 1 M de HCl (3 ml) y
 EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc, se lavaron las fases orgánicas con
 salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. Se purifican los productos y se separaron por
 HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (que contenía ácido
 fórmico al 0,1%). Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi]-piridin-
 2-carboxílico: Sólido de color pardo claro (0,021 g; 45%). EM (IEN) $m/z = 413,09$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
 15 Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi]-nicotínico: Sólido de
 color pardo claro (0,009 g; 19%). EM (IEN) $m/z = 413,09$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

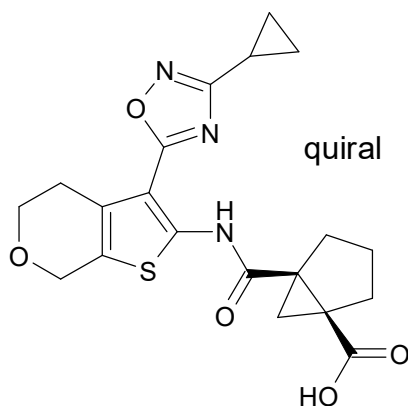
Intermedio

2-(3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi)nicotinato de metilo

20 A una solución de la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirano-2-amina (0,1 g, 380 μmol ;
 ejemplo 55, compuesto intermedio) en CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadieron el ácido 3-(metoxicarbonil)picolínico (68,8 mg,
 380 μmol , NR CAS 24195-02-6), el tetrafluorborato de 2-bromo-1-etilpiridinio (125 mg, 456 μmol , NR CAS 878-23-9)
 y la DIPEA (98,2 mg, 133 μl , 760 μmol) y se agitó la solución de color amarillo claro a TA durante 48 h. Se evaporó
 25 la mezcla de reacción y se purificó el producto por HPLC preparativa (columna Gemini NX), usando un gradiente (de
 20:80 a 98:2) de $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido de color amarillo claro (0,051 g; 31%). EM
 (IEN) $m/z = 427,11$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 227

30 Ácido (1RS,5SR)-5-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoi]-biciclo-
[3.1.0]hexano-1-carboxílico



35 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 113, a partir del (1RS,5SR)-1-[[3-(3-ciclopropil-1,2,4-
 oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il]-carbamoi]bicyclo[3.1.0]hexano-5-carboxilato de metilo. Durante la
 evaporación de la fase orgánica se formó una suspensión que se filtró y se lavó con EtOAc. Se homogeneizó el
 sólido incoloro resultante, que contenía parte del material de partida, en CH_2Cl_2 (5 ml) y se filtró. Se purificó el
 producto y sus aguas madres por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de
 40 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido incoloro (58%). EM (IEN) $m/z = 416,13$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

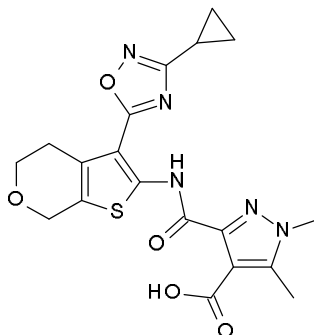
Intermedio

5 (1RS,5SR)-1-[[3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il]carbamoil]biciclo[3.1.0]hexano-5-carboxilato de metilo

Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 112, a partir de la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirano-2-amina (ejemplo 55, compuesto intermedio) y el biciclo[3.1.0]hexano-1,5-dicarboxilato de monometilo (78,3 mg, 425 μ mol, obtenido de modo similar al descrito por R.R. Reitz y col., J. Org. Chem. 35(8), 2666-2669, 1970). Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice, usando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Sólido incoloro (52%). EM (IEN) m/z = 430,13 [M+H]⁺.

Ejemplo 228

15 Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico



20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 221, a partir del 3-(3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo. Sólido incoloro (80%). EM (IEN) m/z = 430,12 [M+H]⁺.

Intermedios

25 a) 3-(3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato de *tert*-butilo

30 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 225, compuesto intermedio, a partir de la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirano-2-amina (ejemplo 55, compuesto intermedio), el ácido 4-(*tert*-butoxicarbonil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico y el tetrafluorborato de 2-bromo-1-etilpiridinio después de un tiempo de reacción de 82 h. Se purificó el producto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido de color pardo claro (20%). EM (IEN) m/z = 486,18 [M+H]⁺.

b) Ácido 4-(*tert*-butoxicarbonil)-1,5-dimetil-pirazol-3-carboxílico

40 A una solución del 1,5-dimetil-1H-pirazol-3,4-dicarboxilato de O3-bencilo y O4-*tert*-butilo (0,161 g, 487 μ mol) en EtOAc (3 ml) y MeOH (3 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (5,19 mg, 48,7 μ mol) y se agitó la mezcla de reacción a TA con una presión de hidrógeno de 1,5 bares durante 3,5 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un microfiltro y se concentró el líquido filtrado. Sólido incoloro (0,106 g; 90%).

c) 1,5-Dimetilpirazol-3,4-dicarboxilato de O3-bencilo y O4-*tert*-butilo

45 A una solución del 5-metil-1H-pirazol-3,4-dicarboxilato de 3-bencilo y 4-*tert*-butilo (0,42 g, 1,33 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió el NaH (dispersión al 55% en aceite mineral; 57,9 mg, 1,33 mmol), se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min y se añadió el MeI (283 mg, 125 μ l, 1,99 mmol). Se continuó la agitación a TA durante 3,25 h, se vertió la mezcla de reacción sobre una solución acuosa saturada de NH₄Cl y EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas dos veces con H₂O y una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se tratan con gel de sílice y se evaporaron. Se purificó el compuesto dos veces por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Aceite incoloro (0,212 g; 48%). EM (IEN) m/z = [M-C₄H₈]⁺. También se obtuvo de esta reacción el 2,5-dimetilpirazol-3,4-dicarboxilato de O3-bencilo y O4-*tert*-butilo. Aceite

incoloro (0,155 g; 35%). EM (IEN) $m/z = 331,5 [M+H]^+$.

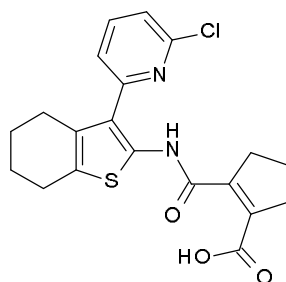
d) 5-Metil-1H-pirazol-3,4-dicarboxilato de O3-bencilo y O4-terc-butilo

5 A una solución del 2-acetil-3-aminomaleato de 4-bencilo y 1-terc-butilo (0,5 g, 1,57 mmol; ejemplo 221, intermedio c) en EtOH (10 ml) se le añadió la hidrazina hidratada (78,4 mg, 76,1 μ l, 1,57 mmol) y se calentó la solución incolora transparente a reflujo durante 1,5 h. Se trató la mezcla de reacción con gel de sílice, se evaporó y se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice, usando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Sólido incoloro (0,131 g; 26%). EM (IEN) $m/z = 315,14 [M-H]^-$.

Ejemplo 229

Ácido 2-[3-(6-cloro-piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoi]l-ciclopent-1-enocarboxílico

15



20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 113, a partir del 2-[[3-(6-cloro-2-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoi]l-ciclopenteno-1-carboxilato de metilo. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice usando un sistema MPLC (Flashmaster) que eluyó con un gradiente de CH_2Cl_2 :MeOH (de 100:0 a 90:10) y después mediante HPLC preparativa (columna Gemini NX) con un gradiente de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%) (de 80:20 a 98:2). Sólido de color amarillo (7%). EM (IEN) $m/z = 403,088 [M+H]^+$.

Intermedios

25

a) 2-[[3-(6-Cloro-2-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo-tiofen-2-il]carbamoi]l-ciclopenteno-1-carboxilato de metilo

30 A una solución del 2-[[3-(3-yodo-4,5,6,7-tetrahidrobenzo-tiofen-2-il)carbamoi]l-ciclopenteno-1-carboxilato de metilo (100 mg, 232 μ mol) en DME (4 ml) se le añadió el pinacol éster del ácido 6-cloropiridin-2-borónico (55,5 mg, 232 μ mol, NR CAS 652148-92-0) y una solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (1 ml). En atmósfera de argón se agitó la mezcla de reacción durante 15 min y se le añadieron el acetato de Pd (II) (2,6 mg, 11,6 μ mol) y la PPh_3 (6,08 mg, 23,2 μ mol). Se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre 30 ml de una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10% y 30 ml de EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa por segunda vez con 30 ml de EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con 30 ml de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (Flashmaster) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 40:60). Espuma amarilla (38 mg, 39,3%). EM (IEN) $m/z = 417,102 [M+H]^+$.

35

b) 2-[[3-(3-Yodo-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il)-carbamoi]l-ciclopenteno-1-carboxilato de metilo

40

A una solución del 2-(4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-ilcarbamoi]l-ciclopenteno-1-carboxilato de metilo (546 mg, 1,79 mmol) en THF (8 ml) se le añadió a 0°C el yodo (681 mg, 2,68 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h. Se añadió otro lote de yodo (340 mg, 1,34 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 18 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre 30 ml de una solución acuosa al 10% de $NaHCO_3$ % y 30 ml de EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa por segunda vez con 30 ml de EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con 30 ml de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (Flashmaster) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 75:25). Sólido de color amarillo claro (384 mg, 49,8%). EM (IEN) $m/z = 432,013 [M+H]^+$.

45

c) 2-(4,5,6,7-Tetrahidrobenzotiofen-2-ilcarbamoi]l-ciclopenteno-1-carboxilato de metilo

50 A una solución del ácido 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (1 g, 5,07 mmol, NR CAS 5936-58-3) en 2-propanol (10 ml) se le añadió el ácido oxálico (502 mg, 5,58 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 35°C durante 0,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C, se filtró y se lavó con 3 ml de 2-propanol. Se concentró el filtrado al vacío. Se disolvió el residuo (4,5,6,7-tetra-hidrobenzotiofeno-2-amina) en CH_2Cl_2 (18 ml) y se le añadió la

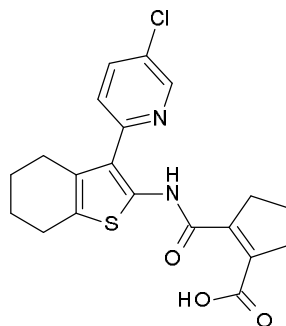
55

DIPEA (1,97 g, 2,66 ml, 15,2 mmol). Se disolvió el 2-cloro-carbonilciclopenteno-1-carboxilato de metilo (véase la preparación a continuación) en 8 ml de CH₂Cl₂, se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 22 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre 30 ml de una solución acuosa de NaHCO₃ al 10% y 30 ml de CH₂Cl₂ y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa por segunda vez con 30 ml de CH₂Cl₂. Se lavaron las fases orgánicas con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) que eluyó con un gradiente de n-heptano: EtOAc (de 100:0 a 70:30). Aceite de color amarillo (538 mg, 34,7%). EM (IEN) m/z = 306,117 [M+H]⁺.

Preparación del cloruro de ácido: A una solución del ácido 2-metoxicarbonilciclopenteno-1-carboxílico (863 mg, 5,07 mmol, obtenido de modo similar al descrito en Heterocycles 77(1), 179, 2009) en cloruro de tionilo (9 ml, 5,07 mmol) se le añadieron tres gotas de DMF. Se agitó la solución incolora a 90°C durante 1 h y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en 6 ml de tolueno y se concentró al vacío. Se repite tres veces para eliminar todos los componentes volátiles.

Ejemplo 230

Ácido 2-[3-(5-cloro-piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tíofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 113, a partir del 2-[[3-(5-cloro-2-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclopenteno-1-carboxilato de metilo. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice usando un sistema MPLC (Flashmaster) que eluyó con un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 100:0 a 90:10). Se concentraron las fracciones que contenían producto al vacío y se purificó el residuo por cromatografía a través de una columna de 5 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (Flashmaster) que eluyó durante 15 min con EtOAc, 5 min con CH₂Cl₂ y después con un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 100:0 a 90:10). Sólido de color amarillo (30%). EM (IEN) m/z = 403,086 [M+H]⁺.

Intermedio

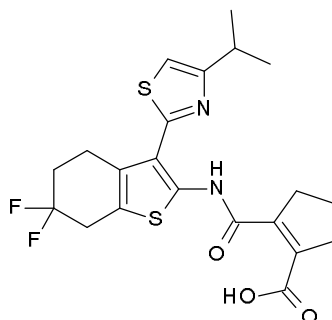
a) 2-[[3-(5-Cloro-2-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo-tiofen-2-il]carbamoil]ciclopenteno-1-carboxilato de metilo

A una solución de la 5-cloro-2-yodopiridina (44,4 mg, 185 μmol, NR CAS 244221-57-6) en THF (4 ml) se le añadió a -40°C el cloruro de isopropilmagnesio (solución 2 M en THF, 92,7 μl, 185 μmol). Se agitó la mezcla de reacción a -40°C durante 20 min. Se añadió a -40°C una solución 1 M de ZnCl₂ en THF recién preparada (742 μl, 742 μmol; para la obtención ver más adelante). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 90 min y se le añadió una solución del 2-[[3-(3-yodo-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il)carbamoil]ciclopenteno-1-carboxilato de metilo (80 mg, 185 μmol, ejemplo 229, intermedio b) en THF (4 ml) y *tetraquis*(trifenil-fosfina)paladio(0) (10,7 mg, 9,27 μmol). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre 30 ml de una solución acuosa de NaHCO₃ al 10% y 30 ml de EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa por segunda vez con 30 ml de EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con 30 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando un sistema MPLC (Flashmaster) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 70:30). Sólido de color amarillo (45 mg, 58,2%). EM (IEN) m/z = 417,104 [M+H]⁺.

Se prepara la solución 1 M de ZnCl₂ en THF por fusión de ZnCl₂ sólido a alto vacío y calentando con una pistola de calor. Se dejó enfriar el matraz y después se ventiló con argón. En atmósfera de argón se disolvió el ZnCl₂ seco con la cantidad requerida de THF.

Ejemplo 231

Ácido 2-[6,6-difluor-3-(4-isopropil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tíofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico



5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 6,6-difluor-3-(4-isopropiltiazol-2-il)-5,7-dihidro-4H-benzotiofeno-2-amina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5). Se purificó el producto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) con un gradiente (de 80:20 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido de color amarillo (76%). EM (IEN) m/z = 453,111 [M+H]⁺.

Intermedio

10 a) 6,6-Difluor-3-(4-isopropiltiazol-2-il)-5,7-dihidro-4H-benzotiofeno-2-amina

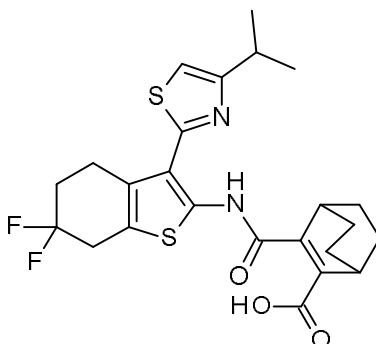
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del 2-(4,4-difluorciclohexilideno)-2-(4-isopropiltiazol-2-il)acetonitrilo, usando un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 70:30) para la purificación cromatográfica. Sólido de color amarillo claro(73%). EM (IEN) m/z = 315,080 [M+H]⁺.

c) 2-(4,4-difluorciclohexilideno)-2-(4-isopropiltiazol-2-il)acetonitrilo

20 Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la difluorciclohexanona (NR CAS 22515-18-0) y el 2-(4-isopropiltiazol-2-il)acetonitrilo (Ukrorgsyntez Ltd). Se purificó el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Sólido de color amarillo claro(76%). EM (IEN) m/z = 283,107 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 232

Ácido 3-[6,6-difluor-3-(4-isopropil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

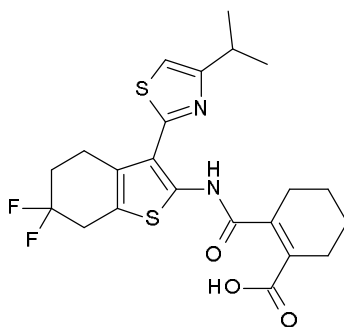


30 Se preparó obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 6,6-difluor-3-(4-isopropiltiazol-2-il)-5,7-dihidro-4H-benzotiofeno-2-amina (ejemplo 231, intermedio a) y el anhídrido biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5). el producto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) con un gradiente (de 80:20 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido de color amarillo (70%). EM (IEN) m/z = 493,143 [M+H]⁺.

Ejemplo 233

Ácido 2-[6,6-difluor-3-(4-isopropil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico

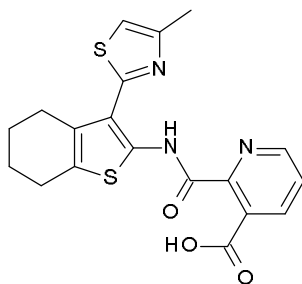
40



5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 6,6-difluor-3-(4-isopropiltiazol-2-il)-5,7-dihidro-4H-benzotiofeno-2-amina (ejemplo 231, intermedio a) y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-di-carboxílico (NR CAS 2426-02-0). Se purificó el producto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) con un gradiente (de 80:20 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido de color amarillo claro(52%). EM (IEN) m/z = 467,127 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 234

Ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-nicotínico



15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 221, a partir del 2-(3-(4-metiltiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)nicotinato de *tert*-butilo. Durante la evaporación del disolvente se produjo la precipitación. Se guardó la suspensión en el frigorífico durante 60 h, se filtró, se lavó la torta del filtro con EtOAc y se secó a alto vacío. Sólido de color pardo claro (65%). EM (IEN) m/z = 400,08 [M+H]⁺.

20 Intermedio

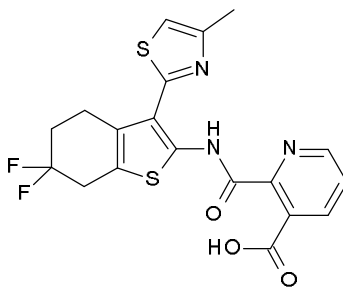
2-(3-(4-Metiltiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoil)nicotinato de *tert*-butilo

25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 225, compuesto intermedio, a partir de la 3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno-2-amina (0,2 g, 799 μmol; ejemplo 63, intermedio b) en CH₂Cl₂ (3 ml) y el ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)picolínico (178 mg, 799 μmol; preparado por reacción de la furo[3,4-b]piridin-5,7-diona (NR CAS 699-98) con *tert*-butóxido potásico en alcohol *tert*-butílico) después de un tiempo de reacción de 19 h a TA Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando un sistema MPLC (ISCO) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Sólido de color pardo claro (57%). EM (IEN) m/z = 456,14 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 235

Ácido 2-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-nicotínico

35



Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 221, a partir del 2-[[6,6-difluoro-3-(4-metiltiazol-2-il)-5,7-dihidro-4H-benzotiofen-2-il]carbamoyl]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo después de un tiempo de reacción de 23 h a TA. Se vertió la solución sobre una solución acuosa 1 M de HCl y EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta que empezó la precipitación. Se guardó la suspensión en el frigorífico durante 60 h, se filtró y se lavó la torta del filtro con EtOAc. Sólido de color pardo claro (58%). EM (IEN) m/z = 426,06 [M+H]⁺.

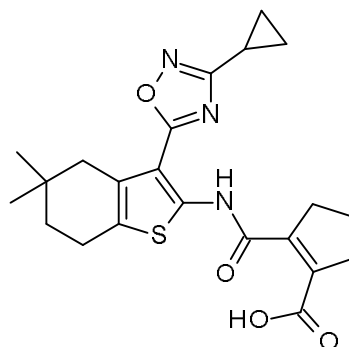
10 Intermedio

2-[[6,6-Difluoro-3-(4-metiltiazol-2-il)-5,7-dihidro-4H-benzotiofen-2-il]carbamoyl]piridin-3-carboxilato de *terc*-butilo

Se obtuvo el compuesto del título de modo similar al ejemplo 225, compuesto intermedio, a partir de la 6,6-difluoro-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilamina (ejemplo 150, intermedio a) y el ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)picolínico (obtenido por reacción de la furo[3,4-b]piridin-5,7-diona (NR CAS 699-98) con *terc*-butóxido potásico en alcohol *terc*-butílico). Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice empleando un sistema MPLC (ISCO) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Sólido de color pardo claro (57%). EM (IEN) m/z = 456,14 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 236

Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il]carbamoyl]-ciclopent-1-enocarboxílico



Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-2-amina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5). Se purificó el compuesto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) con un gradiente de CH₃CN:H₂O (con un 0,1% de ácido fórmico) (de 50:50 a 95:5). Sólido de color amarillo (79%). EM (IEN) m/z = 428,164 [M+H]⁺.

35 Intermedios

a) 3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-2-amina

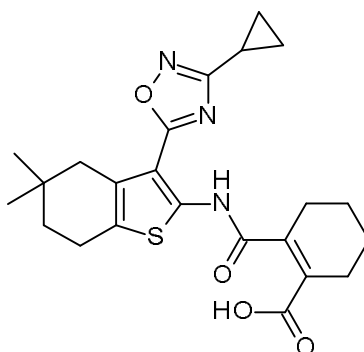
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir del 2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(3,3-dimetilciclohexilideno)acetonitrilo después de un tiempo de reacción de 5 h a 65°C. Se purificó el compuesto por HPLC preparativa (Gemini NX) con un gradiente (de 80:20 a 98:2) de MeOH:H₂O (con un 0,1% de ácido fórmico). Sólido de color blanquecino (41%). EM (IEN) m/z = 290,133 [M+H]⁺.

a) 2-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-(3,3-di-metilciclohexilideno)acetonitrilo

5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la 3,3-dimetilciclohexanona (NR CAS 2979-19-3) y el 2-(3-ciclo-propil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.) después de un tiempo de reacción de 3 h a 110°C. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 20:80). Líquido incoloro (90%). EM (IEN) m/z = 256,146 [M-H]⁻.

10 Ejemplo 237

Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico

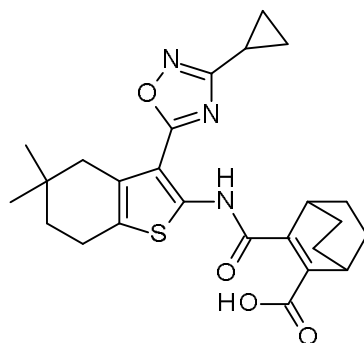


15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-2-amina (ejemplo 236, intermedio a) y el anhídrido 1-ciclo-hexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0). Se purificó el compuesto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) con un gradiente (de 50:50 a 95:5) de CH₃CN:H₂O (con un 0,1% de ácido fórmico). Sólido de color blanquecino (70%). EM (IEN) m/z = 442,179 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 238

Ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico

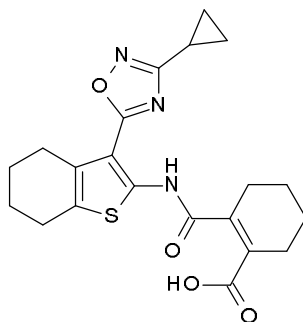
25



30 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-6,7-dihidro-4H-benzotiofeno-2-amina (ejemplo 236, intermedio a) y el anhídrido biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2,3-dicarboxílico (NR CAS 151813-29-5). Se purificó el compuesto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) con un gradiente (de 50:50 a 95:5) de CH₃CN:H₂O (con un 0,1% de ácido fórmico). Sólido de color amarillo (81%). EM (IEN) m/z = 468,195 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 239

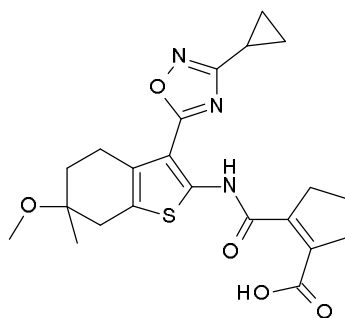
Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico



- 5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina (ejemplo 27, intermedio b) y el anhídrido 1-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 2426-02-0). Durante la concentración se forma una suspensión, que se filtró. Se lavó la torta del filtro con EtOAc y se secó a alto vacío. Sólido de color pardo claro (74%). EM (IEN) $m/z = 414,15 [M+H]^+$.

Ejemplo 240

- 10 Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metoxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico



- 15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-metoxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5). Durante la evaporación se forma una suspensión que se filtró. Se lavó la torta del filtro con EtOAc y se secó a alto vacío. Sólido de color amarillo (58%). EM (IEN) $m/z = 444,16 [M+H]^+$.

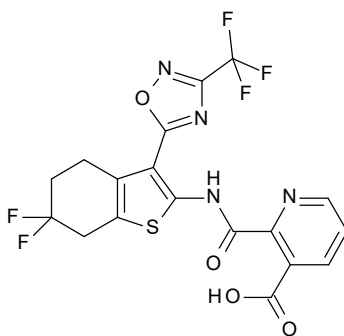
20 Intermedios

3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-metoxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina

- 25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, compuesto intermedio, a partir de la 4-metoxi-4-metilciclohexanona (NR CAS 23438-15-5), el 2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetonitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.) y azufre elemental. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 75:25). Sólido de color amarillo claro(73%). EM (IEN) $m/z = 306,127 [M+H]^+$.

30 Ejemplo 241

Ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxa-diazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-nicotínico



5 Se trató una solución del 2-(6,6-difluoro-3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo-[b]tiofen-2-ilcarbamoil)nicotinato de bencilo (0,022 g, 39,0 μ mol) en EtOAc (1 ml) y MeOH (1 ml) con paladio al 10% sobre carbono (2,07 mg, 19,5 μ mol) y se hidrogenó la suspensión a TA con una presión de 1,5 bares durante 18 h. Se filtró la suspensión a través de un microfiltro y se evaporó. Se disolvió el residuo en EtOAc (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) y se añadió paladio al 10% sobre carbono (2,07 mg, 19,5 μ mol). Se hidrogenó la mezcla de reacción a TA a una presión de 1,5 bares durante 6 h. Se filtró la suspensión a través de un microfiltro y se evaporó. Se purificó el producto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido de color pardo claro (8 mg; 43,3%). EM (IEN) m/z = 473,03 [M-H].

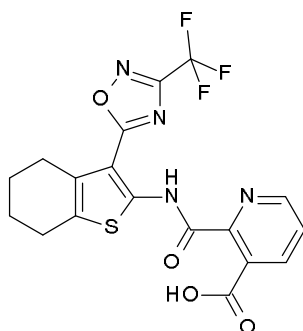
Intermedio

2-(3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)nicotinato de bencilo

15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 112, a partir del 2-clorocarbonilpiridin-3-carboxilato de bencilo (preparado a partir del ácido 3-(benciloxicarbonil)picolínico, que se obtuvo a su vez por reacción de la furo[3,4-b]piridin-5,7-diona (NR CAS 699-98) con el bencilóxido sódico (NR CAS 20194-18-7)) y la 3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-amina (ejemplo 147, compuesto intermedio) después de agitar a TA durante 144 h. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 70:30). Sólido de color amarillo claro (15%). EM (IEN) m/z = 529,11 [M+H]⁺.

Ejemplo 242

Ácido 2-[3-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-nicotínico



30 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 241, a partir del 2-(3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)-nicotinato de bencilo. Se purificó el producto por HPLC preparativa (columna Gemini NX) usando un gradiente (de 20:80 a 98:2) de MeOH:H₂O (que contenía ácido fórmico al 0,1%). Sólido de color amarillo (45%). EM (IEN) m/z = 437,05 [M-H].

Intermedio

2-(3-(3-(Trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)nicotinato de bencilo

40 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 112, a partir del 2-clorocarbonilpiridin-3-carboxilato de bencilo (preparado a partir del ácido 3-(benciloxicarbonil)picolínico que se obtuvo a su vez a partir de la reacción de la furo[3,4-b]piridin-5,7-diona (NR CAS 699-98) con bencilóxido sódico (NR CAS 20194-18-7)) y la 3-(3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofen-2-amina (ejemplo 61, intermedio a). Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC que

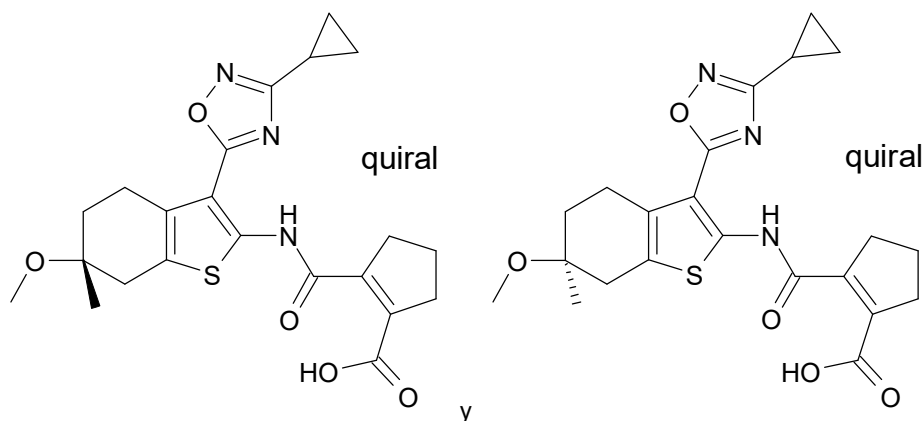
eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 70:30). Sólido de color amarillo claro(15%). EM (IEN) m/z = 529,11 [M+H]⁺.

Ejemplos 243 y 244

Ácido (-)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metoxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico

y

Ácido (+)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metoxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico



Se obtuvieron los compuestos del título por separación quiral del ácido 2-(3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-metoxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il-carbamoil)ciclopent-1-enocarboxílico (ejemplo 240) usando una columna Reprisil Chiral NRR y como eluyente (EtOH + 0,5% de HCOOH):n-heptano (40:60).

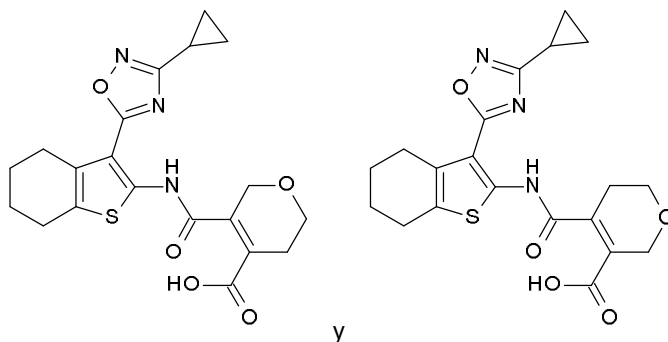
Ácido (-)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metoxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico: Sólido de color amarillo (37%). EM (IEN) m/z = 444,16 [M+H]⁺.

Ácido (+)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metoxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico: Sólido de color amarillo (40%). EM (IEN) m/z = 444,16 [M+H]⁺.

Ejemplos 245 y 246

Ácido 5-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxílico y

Ácido 4-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico



Se obtuvieron los compuestos del título de modo similar al ejemplo 113, a partir del 5-[[3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxilato de etilo y la posterior separación de los isómeros de posición por HPLC preparativa (columna Chiralpak-AD) usando una mezcla isocrática de EtOH (+ 0,5% de ácido fórmico):n-heptano (3:7). Se determinaron las estructuras de los isómeros de posición mediante cristalografía.

Isómero que eluyó en primer lugar: Ácido 5-[3-(3-ciclo-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoi]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxílico. Sólido incoloro (49%). EM (IEN) $m/z = 416,13 [M+H]^+$.

5 Isómero que eluyó en segundo lugar: Ácido 4-[3-(3-ciclo-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoi]-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico. Sólido incoloro (34%). EM (IEN) $m/z = 416,13 [M+H]^+$.

Intermedios

10 a) 5-[3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoi]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxilato de etilo

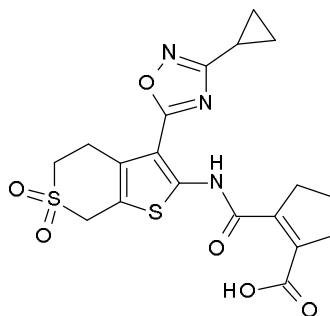
15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 112, a partir del 5-clorocarbonil-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxilato de etilo (preparado a partir del ácido 4-(etoxicarbonil)-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico de modo similar al ejemplo 112) y la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxa-diazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-amina (ejemplo 27, intermedio b). Se purificó el compuesto tres veces por cromatografía a través de gel de sílice, dos veces en una columna de 50 g y una vez en una columna de 120 g usando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 60:40). Se evaporaron las fracciones que contienen producto hasta que se formó una suspensión. Se filtró la suspensión, se lavó la torta del filtro con n-heptano y se secó al alto vacío. Sólido de color amarillo claro (1,169 g; 34,4%). EM (IEN) $m/z = 444,6 [M+H]^+$.

20 b) Ácido 4-(etoxicarbonil)-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico

25 Se agitó a TA durante 1 h una mezcla del anhídrido acético (5,19 g, 4,8 ml, 50,9 mmol), la DIPEA (6,58 g, 8,89 ml, 50,9 mmol) y el formiato sódico (5,19 g, 76,3 mmol). Se añadió por goteo una solución del 5-(trifluorometilsulfonyl)-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxilato de etilo (8,6 g, 25,4 mmol; preparado de acuerdo con el documento WO 2010/038167) en DMF (50 ml) y después se le añadieron el acetato de paladio (II) (286 mg, 1,27 mmol) y el LiCl (3,24 g, 76,3 mmol). Después de agitar a TA durante 1,5 h se vertió la suspensión de color negro sobre una solución acuosa 2 M de HCl (100 ml) y EtOAc (100 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas dos veces con H₂O y una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 120 g de gel de sílice usando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 100:0 a 80:20). Aceite de color pardo claro (4,14 g; 81,3%). EM (IEN) $m/z = 199,06 [M-H]^-$.

Ejemplo 247

35 Ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-6λ6-tieno[2,3-c]tiopirano-2-il-carbamoi]-ciclopent-1-enocarboxílico



40 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir de la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,6-dioxo-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]tiopirano-2-amina y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5). Se purificó el compuesto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) con un gradiente (de 50:50 a 95:5) de CH₃CN:H₂O (con un 0,1% de ácido fórmico). Sólido de color pardo (6%). EM (IEN) $m/z = 450,077 [M+H]^+$.

Intermedio

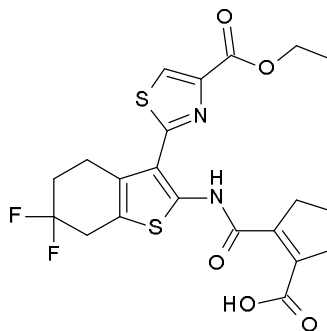
50 3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,6-dioxo-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]tiopirano-2-amina

Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 55, intermedio, a partir de la 1,1-dioxotian-4-ona (NR CAS 17396-35-9), el 2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)acetronitrilo (Princeton BioMolecular Research, Inc.) y azufre elemental. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a

60:40). Sólido de color blanquecino (68%). EM (IEN) $m/z = 310,031 [M-H]^-$.

Ejemplo 248

- 5 Éster etílico del ácido 2-[(2-carboxi-ciclopent-1-enocarbonil)-amino]-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-3-il]-tiazol-4-carboxílico



- 10 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 127, a partir del 2-(2-amino-6,6-difluor-5,7-dihidro-4H-benzotiofen-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo y el anhídrido del ácido 1-ciclopenteno-1,2-dicarboxílico (NR CAS 3205-94-5). Se purificó el compuesto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) con un gradiente (de 50:50 a 95:5) de $CH_3CN:H_2O$ (con un 0,1% de ácido fórmico). Sólido de color pardo claro (18,1 mg, 18,5%). EM (IEN) $m/z = 483,086 [M+H]^+$.

15

Intermedios

a) 2-(2-Amino-6,6-difluor-5,7-dihidro-4H-benzotiofen-3-il)tiazol-4-carboxilato de etilo

- 20 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio a, a partir del 2-[ciano-(4,4-difluorociclohexilideno)metil]tiazol-4-carboxilato de etilo. Se purificó el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 50:50). Sólido de color amarillo claro (21%). EM (IEN) $m/z = 345,054 [M+H]^+$.

b) 2-[Ciano-(4,4-difluorociclohexilideno)metil]tiazol-4-carboxilato de etilo

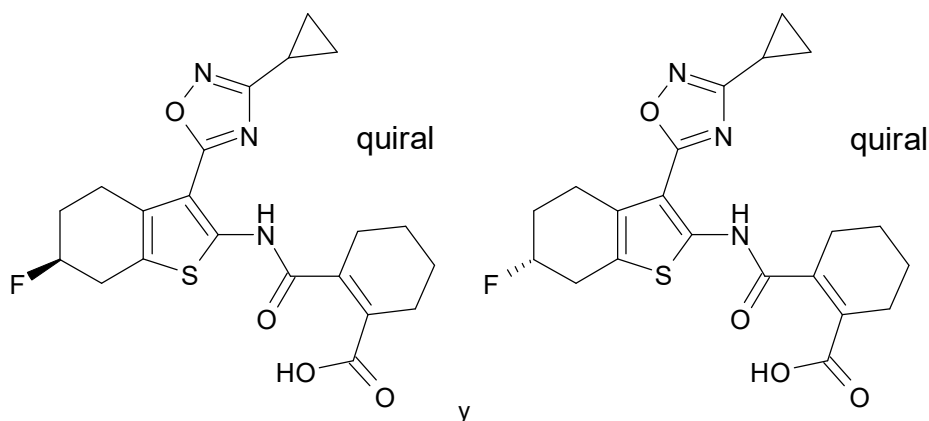
- 30 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 56, intermedio b, a partir de la 4,4-difluorociclohexanona (NR CAS 22515-18-0) y el 2-(cianometil)-tiazol-4-carboxilato de etilo (Enamine Ltd.). Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 80:20). Sólido de color blanquecino (86%). EM (IEN) $m/z = 313,082 [M+H]^+$.

Ejemplos 249 y 250

- 35 Ácido 2-[(S)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-fluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-hex-1-enocarboxílico

y

- 40 Ácido 2-[(R)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-fluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-hex-1-enocarboxílico



Se obtuvieron los compuestos del título por separación quiral del ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-fluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico (ejemplo 203) empleando una columna Chiralpak AD-H y una mezcla isocrática de EtOH (+0,5% de HCOOH):n-heptano (40:60).

Enantiómero que eluyó en primer lugar: Sólido de color pardo claro (32%). EM (IEN) $m/z = 430,12 [M-H]^-$.

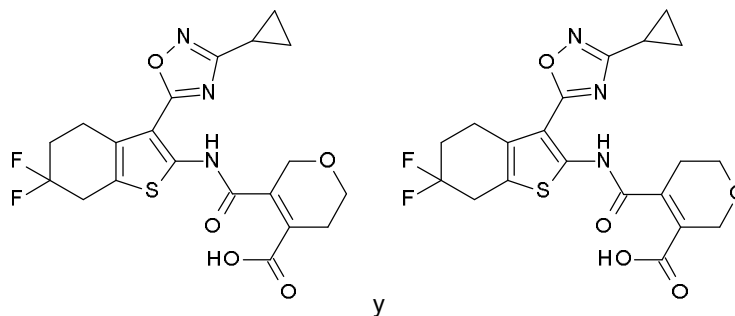
Enantiómero que eluyó en segundo lugar: Sólido de color pardo claro (0,011 g; 27%). EM (IEN) $m/z = 430,12 [M-H]^-$.

Ejemplo 251 y 252

Ácido 5-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxílico

y

Ácido 4-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico



Se prepararon los compuestos del título de modo similar al ejemplo 113, a partir del 5-[[3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-5,7-dihidro-4H-benzotiofen-2-il]-carbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxilato de etilo y la posterior separación de los isómeros de posición por HPLC preparativa (columna Chiralpak-AD) usando una mezcla isocrática de EtOH (+ 0,5% de ácido fórmico):n-heptano (40:60). Se determinaron las estructuras de los isómeros de posición por cristalografía.

Ácido 5-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxílico: Sólido de color amarillo claro(39%) EM (IEN): $m/z = 452,1084 [M+H]^+$.

Ácido 4-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il-carbamoil]-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico: Sólido de color amarillo claro(32%) EM (IEN): $m/z = 452,1090 [M+H]^+$.

Intermedio

5-[[3-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-5,7-dihidro-4H-benzotiofen-2-il]carbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxilato de etilo

Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 112, a partir de la 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilamina (ejemplo 144, intermedio) y el 5-cloro-carbonil-3,6-dihidro-

2H-pirano-4-carboxilato de etilo (obtenido de modo similar al ejemplo 112, a partir del ácido 4-(etoxicarbonil)-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico (ejemplos 246/247, intermedio b). Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 60:40). Sólido ceroso de color amarillo claro(16%). EM (IEN) m/z = 480,1406 [M+H]⁺.

5

Ejemplos 253 y 254

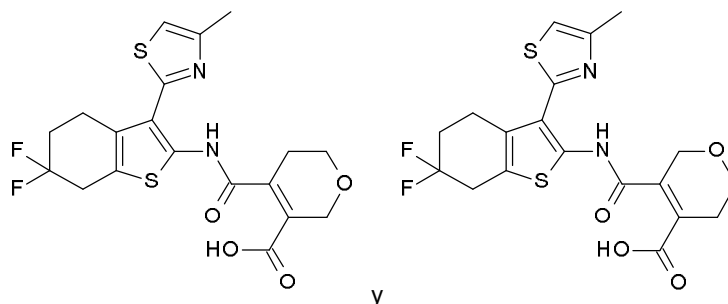
Ácido 4-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico

10

y

Ácido 5-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxílico

15



Se prepararon los compuestos del título de modo similar al ejemplo 113, a partir del 4-[[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,7-dihidro-4H-benzotiofen-2-il]carbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-5-carboxilato de etilo y la posterior separación de los isómeros de posición en una columna preparativa Chiralpak-AD quiral usando una mezcla isocrática de EtOH (+ 0,5% de ácido fórmico):n-heptano (3:7). Las estructuras de los isómeros de posición se asignaron de modo provisional.

20

Ácido 4-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico. Sólido de color amarillo claro(35%). EM (IEN) m/z = 441,0756 [M+H]⁺.

25

Ácido 5-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxílico. Sólido de color amarillo (31%). EM (IEN) m/z = 441,0754 [M+H]⁺.

30

Intermedio

4-[[6,6-Difluoro-3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,7-dihidro-4H-benzotiofen-2-il]carbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-5-carboxilato de etilo

35

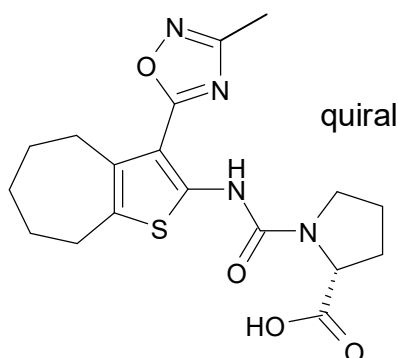
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 112, a partir de la 6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,7-dihidro-4H-benzotiofen-2-amina (ejemplo 150, intermedio a) y el 5-clorocarbonil-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxilato de etilo (preparado de modo similar al ejemplo 112, a partir del ácido 4-(etoxicarbonil)-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico (ejemplos 245/246, intermedio b)). Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 20 g de gel de sílice usando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de n-heptano:EtOAc (de 100:0 a 60:40). Sólido de color amarillo (70%). EM (IEN) m/z = 469,1067[M+H]⁺.

40

Ejemplo 255

Ácido (R)-1-[[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il]carbamoil]pirrolidin-2-carboxílico

45



5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27, a partir del 5-(2-isocianato-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-3-il)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol y la D-prolina, usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 98:2 a 95:5) para la purificación cromatográfica, seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color blanquecino (53%). EM (IEN) m/z = 391,2 [M+H]⁺.

Intermedio

10 5-(2-Isocianato-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]-tiofen-3-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol

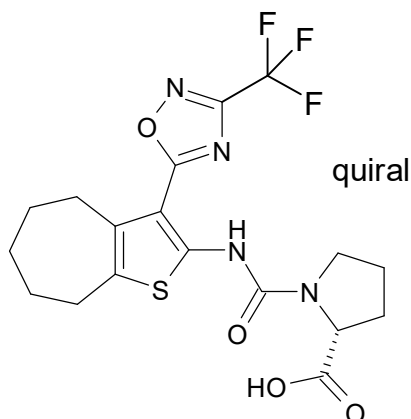
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27, intermedio a, a partir de la 3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta-[b]tiofeno-2-amina (ejemplo 120, compuesto intermedio) después de un tiempo de reacción de 2 h a TA. Sólido de color pardo (99%) que se usó en el paso siguiente sin más purificación.

15

Ejemplo 256

Ácido (R)-1-[[3-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il]-carbamoil]pirrolidin-2-carboxílico

20



25 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27, a partir del 5-(2-isocianato-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-3-il)-3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol y la D-prolina, usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 98:2 a 95:5), seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color blanquecino (49%). EM (IEN) m/z = 443,4 [M-H]⁻.

Intermedio

30 5-(2-Isocianato-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]-tiofen-3-il)-3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol

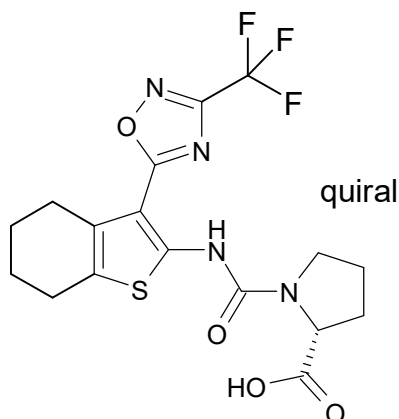
Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27, intermedio a, a partir de la 3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]-tiofeno-2-ilamina (ejemplo 126, compuesto intermedio) después de un tiempo de reacción de 2 h a 25°C. Sólido de color pardo (98%) que se usó en el paso siguiente sin más purificación.

35

Ejemplo 257

Ácido (R)-1-[[3-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]pirrolidin-2-

carboxílico



- 5 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27, a partir del 5-(2-isocianato-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofen-3-il)-3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol y la D-prolina, usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 98:2 a 95:5) seguido de cristalización a partir de CH₂Cl₂/n-hexano. Sólido de color blanquecino (23%). EM (IEN) m/z = 429,4 [M-H]⁻.

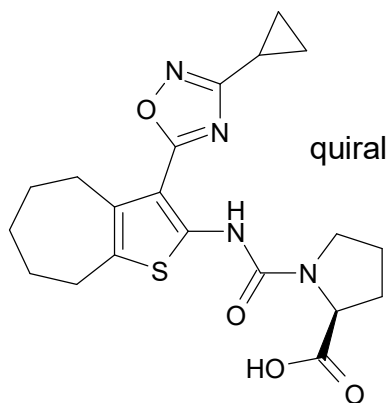
10 Intermedio

5-(2-Isocianato-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofen-3-il)-3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol

- 15 Se preparó el compuesto del título de modo similar al ejemplo 27, compuesto intermedio, a partir de la 3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo-[b]tiofen-2-ilamina (ejemplo 61, intermedio a) después de un tiempo de reacción de 2 h a 25°C. Sólido de color pardo (94%) que se usó en el paso siguiente sin más purificación.

20 Ejemplo 258

Ácido (S)-1-[3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il]carbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico



- 25 A una solución de la 3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-2-amina (0,1 g, 363 μmol; ejemplo 123, compuesto intermedio) en THF (2 ml) se le añadió por goteo a 0°C una solución del cloroformiato de fenilo (59,7 mg, 47,8 μl, 381 μmol) en THF (1 ml). Se agitó la solución incolora transparente a reflujo durante 1,5 h y se dejó enfriar a TA. Se añadieron la L-prolina (41,8 mg, 363 μmol), H₂O (2 ml) y K₂CO₃ (100 mg, 726 μmol) y se continuó la agitación a TA durante 24 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre una solución acuosa 1 M de HCl y EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron.
- 30 Se purificó el compuesto por cromatografía a través de una columna de 10 g de gel de sílice usando un sistema MPLC que eluyó con un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH (de 100:0 a 85:15). Espuma de color pardo claro (0,094 g; 62,1%). EM (IEN) m/z = 417,16 [M+H]⁺.
- 35

Ejemplo A

ES 2 577 306 T3

Puede usarse de manera de por sí conocida, un compuesto de la fórmula (I) como principio activo para la fabricación de comprimidos de la composición siguiente:

5		<u>por comprimido</u>
	principio activo	200 mg
	celulosa microcristalina	155 mg
	almidón de maíz	25 mg
10	talco	25 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg

		425 mg

15 Ejemplo B

Puede usarse de manera de por sí conocida un compuesto de la fórmula (I) como principio activo para la fabricación de cápsulas de la siguiente composición:

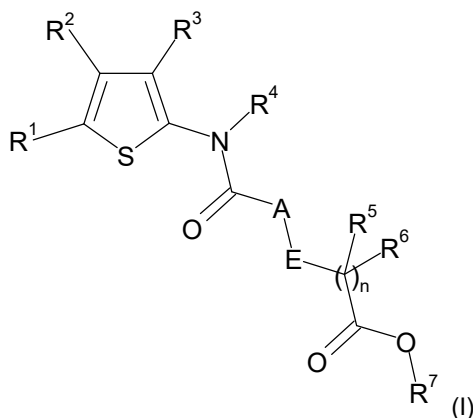
20		<u>por cápsula</u>
	principio activo	100,0 mg
	almidón de maíz	20,0 mg
	lactosa	95,0 mg
25	talco	4,5 mg
	estearato magnésico	0,5 mg

		220,0 mg

30

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



5

en la que:

- 10 R^1 y R^2 juntos forman un $-\text{CR}^{14}=\text{CR}^{15}-\text{CR}^{16}=\text{CR}^{17}-$, $-\text{CR}^{14}\text{R}^{15}-\text{O}-(\text{CR}^{16}\text{R}^{17})_m-\text{CR}^{18}\text{R}^{19}-$, $-\text{CR}^{14}\text{R}^{15}-(\text{CR}^{16}\text{R}^{17})_m-\text{O}-$,
 $\text{CR}^{18}\text{R}^{19}-$, $-\text{O}-\text{CR}^{14}\text{R}^{15}-(\text{CR}^{16}\text{R}^{17})_m-\text{CR}^{18}\text{R}^{19}-$, $-\text{CR}^{14}\text{R}^{15}-\text{NR}^{22}-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}-\text{CR}^{18}\text{R}^{19}-$, $-\text{CR}^{14}\text{R}^{15}-\text{S}(\text{O})_2-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}-\text{CR}^{18}\text{R}^{19}-$,
 $-\text{CR}^{14}\text{R}^{15}-\text{CR}^{20}\text{R}^{21}-$ o $-\text{CR}^{14}\text{R}^{15}-\text{CR}^{16}\text{R}^{17}-(\text{CR}^{18}\text{R}^{19})_p-\text{CR}^{20}\text{R}^{21}-$;
- 15 R^3 es un arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, en el que el arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{23} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{24} y/o R^{25} ;
- 15 R^4 es H o alquilo;
- R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre H, alquilo y cicloalquilo;
- R^7 es H, alquilo o cicloalquilo;
- A es NR^8 o CR^9R^{10} ;
- E es NR^{11} o $\text{CR}^{12}\text{R}^{13}$;
- 20 R^8 y R^{11} se seleccionan independientemente entre H, alquilo y cicloalquilo;
- R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo, haloalquilo y cicloalquilo;
- o R^5 y R^{12} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, en el que el cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{26} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} , en el que en el caso de que R^5 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos formen un arilo sustituido o heteroarilo sustituido, entonces R^6 y R^{13} están ausentes;
- 25 o R^8 y R^{12} , junto con los átomos de nitrógeno y de carbono a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{26} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} , en el que en el caso de que R^8 y R^{12} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, formen un heteroarilo sustituido, entonces R^{13} está ausente;
- 30 o R^9 y R^{11} , junto con los átomos de nitrógeno y de carbono a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, en el que el heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{26} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} , en el que en el caso de que R^9 y R^{11} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, formen un heteroarilo sustituido, entonces R^{10} está ausente;
- 35 o R^9 y R^{12} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, en el que el cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{26} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} , en el que, en el caso de que R^9 y R^{12} junto con los átomos de carbono a los que están unidos formen un arilo sustituido o heteroarilo sustituido, entonces R^{10} y R^{13} están ausentes;
- 40 o R^{10} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido o heteroarilo sustituido, en el que el cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{29} y pueden estar sustituidos adicionalmente con R^{30} y/o R^{31} , en el que en el caso de que R^{10} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están unidos formen un arilo sustituido o heteroarilo sustituido, entonces R^9 y R^{12} están ausentes;
- 45 o R^{10} y R^{13} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un doble enlace;
- R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} y R^{31} se seleccionan independientemente entre H, oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo y carboxi;
- o R^{16} y R^{17} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- o R^{14} y R^{20} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
- 50 R^{22} es H, alquilo, cicloalquilo o alcoxycarbonilo;
- m es cero o 1;
- n es cero o 1;

p es cero, 1 o 2;

o las sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 , forman juntos un $-CR^{14}R^{15}-O-(CR^{16}R^{17})_m-$
 $CR^{18}R^{19}-$, $CR^{14}R^{15}-O-(CR^{16}R^{17})_m-CR^{18}R^{19}-$ o $-CR^{14}R^{15}-CR^{16}R^{17}-(CR^{18}R^{19})_p-CR^{20}R^{21}-$.
3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, en el que R^3 es un fenilo
 10 sustituido, 4,5-dihidro-oxazolilo sustituido, pirrolidinilo, [1,2,4]-oxadiazolilo sustituido, oxazolilo, [1,2,4]-tiadiazolilo
 sustituido, tiazolilo, piridinilo o pirimidinilo, en el que el fenilo sustituido, 4,5-dihidro-oxazolilo sustituido, [1,2,4]-
 tiadiazolilo sustituido y [1,2,4]-oxadiazolilo sustituido, están sustituidos con R^{23} y pueden estar sustituidos
 adicionalmente con R^{24} y/o R^{25} .
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que R^{10} y R^{13} , junto con los
 15 átomos de carbono a los que están unidos, forman un doble enlace.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R^9 y R^{12} , junto con los
 átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido,
 20 en el que el cicloalquilo sustituido, arilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{26} y pueden estar
 sustituidos adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} , en el que, en el caso de que R^9 y R^{12} junto con los átomos de carbono a
 los que están unidos formen un arilo sustituido o heteroarilo sustituido, entonces R^{10} y R^{13} están ausentes.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que R^9 y R^{12} , junto con los
 25 átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo sustituido o heterocicloalquilo sustituido, en el que
 cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido están sustituidos con R^{26} y pueden estar sustituidos
 adicionalmente con R^{27} y/o R^{28} .
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, seleccionado entre
- 30 ácido 2-[3-(3-fenil-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico;
 ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
 ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
 ácido (Z)-3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-acrílico;
 35 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-
 carboxílico;
 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
 ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopentano-
 carboxílico;
 40 ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
 ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirazin-2-carboxílico;
 ácido (1RS,3SR)-2,2-dimetil-3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-
 ciclopropanocarboxílico;
 ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-
 45 carboxílico;
 ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-
 carboxílico;
 ácido 2-[3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-
 carboxílico;
 ácido 2-(3-pirimidin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico;
 50 ácido 2-(3-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico;
 ácido 2-(3-pirimidin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)-ciclohex-1-enocarboxílico;
 ácido 3-(3-pirimidin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)-pirazin-2-carboxílico;
 ácido (1RS,6SR)-6-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-3-eno-
 carboxílico;
 55 ácido 3-(3-pirimidin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 ácido 3-(3-[1,2,4]oxadiazol-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoil)-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 ácido 2,2,3,3-tetrafluor-N-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il]-succinámico;
 ácido (R)-1-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico;
 60 ácido 3-[3-(5-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-
 carboxílico;
 ácido 2-[3-(5-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-
 carboxílico;
 ácido 2-(5,5-dimetil-3-pirimidin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil)-ciclopent-1-enocarboxílico;
 65 ácido 2-[5,5-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
 ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-
 carboxílico;

- ácido (1RS,6SR)-6-[6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-3-enocarboxílico;
- ácido 2-[6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 5 ácido {1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-il}-acético;
- ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-piperidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-azetidín-2-carboxílico;
- 10 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- ácido 3-[6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-carboxílico;
- 15 ácido (1SR,2SR)-2-[6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- 20 ácido N-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-il]-ftalámico;
- ácido (1RS,6SR)-6-[6-metoxi-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-3-eno-carboxílico;
- ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclo-hepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-carboxílico;
- 25 ácido 2-[3-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido N-[6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-il]-ftalámico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il]-ureido}-nicotínico;
- ácido 4-[3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il]-ureido]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 30 ácido (1RS,6SR)-6-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-3-eno-carboxílico;
- ácido 3-[6,6-dimetil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido (1SR,2SR)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- 35 ácido 3-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[6-metoxi-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- ácido 3-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclo-hepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 40 ácido (1SR,2SR)-2-[[3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-espiro[1-benzotiofeno-6,1'-ciclopropan]-2-il]carbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
- ácido (S)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (1SR,2SR)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- 45 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- ácido 3-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 50 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,4,6,6-tetrametil-4,6-dihidro-tieno[2,3-c]furan-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- éster *terc*-butílico del ácido 2-[(2-carboxi-ciclopent-1-enocarboxil)-amino]-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 55 ácido 3-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido (RS)-[2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-1-il]-acético;
- ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 60 ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-6,6-dioxo-4,5,6,7-tetra-hidro-6 λ 6-tieno[2,3-c]tiopiran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 65

- ácido 3-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 ácido 2-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 5 ácido 3-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 ácido 2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-di-hidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 10 ácido 2-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-espiro[benzo[b]tiofeno-6,3'-oxetano]-2-ilcarbamoil)ciclopent-1-enocarboxílico;
 ácido 3-(3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-4H-espiro[benzo[b]tiofeno-6,3'-oxetano]-2-ilcarbamoil)biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 ácido 2-(3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,7-dihidro-4H-espiro[benzo-[b]tiofeno-6,3'-oxetano]-2-ilcarbamoil)ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 15 ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
 ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- 20 ácido 2-[4,4-dimetil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
 ácido 2-[3-(4-metil-oxazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(4-metil-oxazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 25 ácido 2-[6,6-dioxo-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-6 λ 6-tieno[2,3-c]tiopiran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2,2-dimetil-N-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il]-succinámico;
 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 30 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
 ácido 2-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
 ácido 3-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 35 ácido (RS)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
 ácido 2-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 40 ácido 3-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido (RS)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 45 ácido (RS)-3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[4,4-dimetil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
- ácido 3-[4,4-dimetil-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 50 ácido 2-[3-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 55 ácido 3,3-dimetil-4-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-butírico;
- ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 60 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 65 ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- ácido 2-[3-(4-ciclopropil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;

- ácido (+)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido (-)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 5 ácido 2-[3-[3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-[3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]-oct-2-eno-2-carboxílico;
- 10 éster metílico del ácido (1RS,5SR)-5-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico;
- ácido (1RS,5SR)-5-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[3.1.0]-hexano-1-carboxílico;
- ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- 15 ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- 20 ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohexano-carboxílico;
- ácido 2-[5-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3-tia-tri-ciclo[5.2.1.0.2.6]deca-2(6),4-dien-4-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-[3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 25 ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]-oct-2-eno-2-carboxílico;
- 30 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 35 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 40 ácido 3-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 45 ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 50 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 55 ácido 2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclo-penta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 60 ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 65

- ácido 3-[6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
 5 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 10 ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-enocarboxílico;
 ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-hex-1-enocarboxílico;
 ácido 3-[6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 15 ácido 2-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
 ácido 2-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
 ácido 3-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 20 ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
 ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
 ácido (1RS,2SR)-2-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
 25 ácido (1SR,2SR)-2-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
 ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
 ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
 30 ácido (1RS,2SR)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
 ácido (1SR,2SR)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
 35 ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
 ácido (1SR,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
 40 ácido (1RS,2SR)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
 ácido (1SR,2SR)-2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, seleccionado entre:
- 45 ácido (1RS,2SR)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohexanocarboxílico;
 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
 50 ácido 2-[(S)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
 ácido 2-[(R)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
 55 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 ácido 3-[(S)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 ácido 3-[(R)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 60 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
 ácido 2-[(S)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
 65 ácido 2-[(R)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;

- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-hex-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 5 ácido 3-[(S)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 3-[(R)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 10 ácido 3-[6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 3-[(S)-6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 3-[(R)-6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 15 ácido 2-[6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[(S)-6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- ácido 2-[(R)-6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- ácido 3-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 20 ácido 3-[(S)-3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 3-[(R)-3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 25 ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- ácido 2-[(S)-3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- ácido 2-[(R)-3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 30 ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-6-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 35 ácido 2-[6-etil-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-isonicotínico;
- ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-isonicotínico;
- ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 40 ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 45 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-fluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
- 50 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-fluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 3-[6,6-difluor-3-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 55 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
- 60 ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido 2-[4-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-tia-bi-ciclo[3.2.0]hepta-1(5),3-dien-3-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- 65 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;

- ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico;
- 5 ácido (2R,4S)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico;
- ácido (2R,4R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico;
- 10 ácido 2-[5-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[2,3-b]piran-6-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
- ácido 2-[5-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[2,3-b]piran-6-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-4,4-dimetil-ciclo-pent-1-enocarboxílico;
- 15 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
- 20 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-hidroxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-hidroxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-bi-ciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 25 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-hidroxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-piridin-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-nicotínico;
- 30 ácido (1S,5R)-5-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[3.1.0]-hexano-1-carboxílico;
- ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 2-[3-(6-Cloro-piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo-[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 35 ácido 2-[3-(5-Cloro-piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo-[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[6,6-difluor-3-(4-isopropil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
- ácido 3-[6,6-difluor-3-(4-isopropil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- 40 ácido 2-[6,6-difluor-3-(4-isopropil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
- ácido 2-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofen-2-ilcarbamoil]-nicotínico;
- ácido 2-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-nicotínico;
- 45 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
- 50 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metoxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-enocarboxílico;
- 55 ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-nicotínico;
- ácido 2-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-nicotínico;
- ácido 2-[(R)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metoxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- 60 ácido 2-[(S)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metoxi-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- ácido 5-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxílico;
- 65 ácido 4-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico;
- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-6λ6-tieno[2,3-c]tiopiran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
- Éster etílico del ácido 2-[2-[(2-carboxi-ciclopent-1-enocarbonil)-amino]-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-3-il]-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 2-[(S)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-fluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
 ácido 2-[(R)-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-fluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
 5 ácido 5-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxílico;
 ácido 4-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico;
 10 ácido 4-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico;
 ácido 5-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxílico;
 ácido (2R)-1-[[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il]carbamoil]pirrolidin-2-carboxílico;
 15 ácido (2R)-1-[[3-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il]carbamoil]pirrolidin-2-carboxílico;
 ácido (2R)-1-[[3-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]pirrolidin-2-carboxílico;
 20 ácido (2S)-1-[[3-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il]carbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, seleccionado entre
 25 ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
 ácido 2-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;
 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
 30 ácido 3-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 ácido 2-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-eno-carboxílico;
 35 ácido 3-[3-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 ácido 2-[3-(4-metil-oxazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
 ácido 2-[3-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
 40 ácido (+)-2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;
 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 45 ácido 3-[3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 ácido 3-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 50 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
 ácido 2-[6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclo-pent-1-enocarboxílico;
 ácido 3-[6,6-difluor-3-(3-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-biciclo-
 55 [2.2.2]oct-2-eno-2-carboxílico;
 ácido 2-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-eno-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 60 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 y 9, seleccionado entre

- ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;
 65 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;

ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6-fluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclopent-1-enocarboxílico;

ácido (R)-1-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico;

5 ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;

ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-2-ilcarbamoil]-nicotínico;

ácido 2-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-ciclohex-1-enocarboxílico;

10 ácido 5-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxílico;

ácido 4-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico;

15 ácido 4-[3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-6,6-difluor-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-5,6-dihidro-2H-pirano-3-carboxílico;

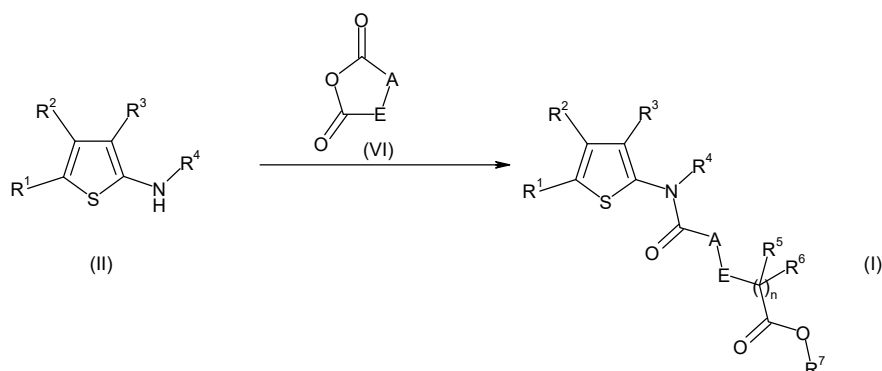
ácido 5-[6,6-difluor-3-(4-metil-tiazol-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-benzo[b]tiofen-2-ilcarbamoil]-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxílico;

ácido (2R)-1-[[3-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-il]carbamoil]-pirrolidin-2-carboxílico;

20 ácido (2R)-1-[[3-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]pirrolidin-2-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 11. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (VI).



30 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 son como se han definido en la reivindicación 1 y en las que n es cero, A es CR^9R^{10} y E es $CR^{12}R^{13}$.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

35 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 y un vehículo terapéuticamente inerte.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para el tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo 2, aterosclerosis, cáncer, enfermedades renales crónicas y la esteatohepatitis no alcohólica.

40 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, cuando se fabrica de acuerdo con un proceso de la reivindicación 11.