(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 922 932**

(51) Int. CI.:

C07D 333/68 (2006.01)
C07D 333/78 (2006.01)
C07D 333/80 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2017 PCT/EP2017/084726**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2018 WO18122317**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2017 E 17828932 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2022 EP 3562818**

(54) Título: **Derivados de tiofeno como agentes antivirales**

(30) Prioridad:

29.12.2016 EP 16306843

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.09.2022

(73) Titular/es:

ENYO PHARMA (100.0%)
60 avenue Rockefeller Bioserra 1 Bâtiment B
69008 Lyon, FR

(72) Inventor/es:

MELDRUM, ERIC;
DE CHASSEY, BENOÎT;
LINES, LAËTITIA;
AMAUDRUT, JÉRÔME;
BOUBIA, BENAISSA;
DERAIN, VINCENT;
GUILLIER, FABRICE;
MONTALBETTI, CHRISTIAN;
MACLEOD, CALUM;
MALAGU, KARINE, FABIENNE;
VESEY, DAVID, ROBERT y
WINSHIP, PAUL, COLIN, MICHAEL

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

Derivados de tiofeno como agentes antivirales

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de la medicina, en particular a fármacos antivirales.

Antecedentes de la invención

Los virus son pequeños agentes infecciosos que se replican solo dentro de células vivas de otros organismos. Pueden infectar todo tipo de formas de vida, desde animales y plantas hasta microorganismos, incluidas bacterias y arqueas. Entre ellos, se conocen más de 400 especies de virus que son responsables de enfermedades en seres humanos, muchas de las cuales conducen a patologías graves y eventualmente a la muerte. En particular, el VIH se clasificó como la sexta causa de muerte en todo el mundo en 2012 con 1,5 millones de muertes al año (OMS, Ficha técnica N.° 310, 2014). Los virus de la gripe estacionales son los responsables de la gripe que afecta aproximadamente al 20% de la población mundial y causan de 250.000 a 500.000 muertes al año (OMS, Ficha técnica N.° 211, 2014). Entre otros ejemplos, las hepatitis B y C son responsables de aproximadamente 1,4 millones de muertes cada año y los virus del papiloma humano son responsables del cáncer de cuello uterino, el segundo cáncer más común en mujeres en todo el mundo, lo que provocó 270.000 muertes en 2012 (OMS, Fichas técnicas, 2016).

Debido a que los virus usan rutas metabólicas vitales dentro de las células hospedantes para replicarse, son difíciles de eliminar sin usar fármacos que causan efectos tóxicos en las células hospedantes en general. Los enfoques médicos más efectivos para las enfermedades virales son las vacunas para proporcionar inmunidad frente a la infección y los fármacos antivirales que interfieren selectivamente con la replicación viral. Las vacunas son muy eficaces sobre virus estables para un uso preventivo. Sin embargo, las vacunas tienen un uso limitado en el tratamiento de un paciente que ya ha sido infectado. También son difíciles de implementar con éxito contra virus que mutan rápidamente, como el de la gripe (cuya vacuna se actualiza todos los años) y el VIH. Los fármacos antivirales pueden ser particularmente útiles en estos casos.

Los fármacos antivirales son una clase de medicamentos que se usan específicamente para tratar infecciones virales. Los fármacos antivirales no destruyen sus patógenos diana, sino que inhiben su desarrollo. Los fármacos antivirales pueden dirigirse a cualquier etapa del ciclo de vida viral: unión a una célula hospedante, liberación de genes virales y posiblemente enzimas en la célula hospedante, replicación de componentes virales utilizando maquinaria de la célula hospedante, ensamblaje de componentes virales en partículas virales completas y liberación de partículas virales para infectar nuevas células hospedantes. Los fármacos antivirales más comunes son análogos de nucleósidos que bloquean la replicación de los virus. La mayoría de los fármacos antivirales se usan para infecciones virales específicas, mientras que los fármacos antivirales de amplio espectro son efectivos contra una amplia variedad de virus.

Poco después del desarrollo de los fármacos antivirales, apareció la resistencia. La resistencia a los fármacos antivirales se puede definir como una menor susceptibilidad a un fármaco a través de una respuesta al tratamiento mínimamente efectiva o completamente ineficaz para prevenir enfermedades asociadas a un virus en particular. La resistencia a los fármacos antivirales sigue siendo un obstáculo importante para la terapia antiviral, ya que se ha desarrollado para casi todos los fármacos antivirales específicos y efectivos. Por ejemplo, hay dos grupos principales de fármacos antivirales disponibles para el tratamiento y la profilaxis de la gripe: inhibidores de M2 (amantadina y rimantadina) e inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir). A pesar de la eficacia de estos fármacos para reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la gripe, la aparición de farmacorresistencia plantea una limitación crítica en su aplicación y ha planteado una necesidad urgente de desarrollar nuevos fármacos antigripales contra las formas resistentes.

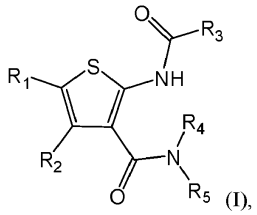
El documento WO 2006/026619 describe derivados de tiofeno para tratar a un sujeto que tiene una infección por virus retroide. El documento WO 2005/023818 describe derivados de tetrahidrobenzotiofeno para el tratamiento de enfermedades, tales como enfermedades infecciosas. El documento WO 2006/093518 describe compuestos de tienilo y usos de los mismos como agentes antivirales.

Por lo tanto, hoy en día existe una gran necesidad de desarrollar nuevos fármacos antivirales y, en particular, fármacos antivirales de amplio espectro. La presente invención busca satisfacer estas y otras necesidades.

Sumario de la invención

La invención reivindicada se define en el conjunto de reivindicaciones adjunto.

La presente invención se refiere a un compuesto para su uso como fármaco antiviral, en donde el compuesto tiene la fórmula (I):



(I),

en donde:

- R_1 y R_2 forman juntos un anillo de 5-7 miembros, saturado o insaturado,
  - dicho anillo de 5-7 miembros comprende opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos entre:
    - N, opcionalmente sustituido con un radical seleccionado del grupo que consiste en
      . un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), un alquinilo (C_2-C_6),
      . un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo,
      . un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo), o alquil(C_1-C_6)heteroarilo, y
      . un CO-alquilo(C_1-C_6), un CO_2-alquilo(C_1-C_6), un CO-alquil(C_1-C_6)arilo, un CO-arilo, un CO-heteroarilo, un SO_2-arilo, o un SO_2-heteroarilo,
      dicho radical está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6),
    - O, y
    - S, y
  - dicho anillo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con:
    - un alquilo (C_1-C_6), un alquiloxi (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), un alquinilo (C_2-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, o -OH,
    - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alquiloxi (C_1-C_6),
    - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo), o alquil(C_1-C_6)heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alquiloxi (C_1-C_6),
    - un halógeno, -CN o -NO_2,
    - -C(O)R, -$C(O)_2$R, -C(O)NRR', -CONHOR, -$CONHSO_2$R, -NRR', -N(R)C(O)R', -N(R)NR'R", -$N(R)C(O)_2$R', -N(R)C(O)NR'R", - $N(R)S(O)_2$R', -OR, -SR, -S(O)R, -$S(O_2)$R, -S(O)NRR', o -$S(O)_2$NRR', siendo R, R' y R" independientemente H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquil(C_1-C_6)cicloalquilo, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo), alquil(C_1-C_6)heteroarilo, o R y R' o R' y R" pueden formar un anillo de 5-7 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos, dicho anillo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6);
- R_3 representa:
  - un anillo de 4-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un carbociclilo o heterociclilo con puente de 5-10 miembros, y dicho anillo de 4-10 miembros está sustituido en la posición vecinal con respecto al CO del grupo -NH-CO-R_3 con al menos un grupo (A) seleccionado en el grupo que consiste en: -C(O)R, -$C(O)_2$R, -C(O)NRR', -CONHOR y -$CONHSO_2$R, R y R' son como se han definido antes;
- R_4 representa un radical seleccionado del grupo de:
  - un anillo de 5-14 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un arilheterocicloalquilo condensado y un arilcicloalquilo

condensado,

- un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo, un alquil(C_1-C_6)arilo, un alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo y un alquil(C_1-C_6)heteroarilo, y
- un alquilo (C_1-C_6),

estando dichos radicales opcionalmente sustituidos con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

- un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un OH, un halógeno o un -NRR', R, R' y R" son como se definen anteriormente

- un halógeno, -CN o -NO_2,

- un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un OH, un halógeno, un alquilo (C_1-C_6), un alquiloxi (C_1-C_6) o un -NRR', R, R' y R" son como se definen anteriormente

- un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo o alquil(C_1-C_6)heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6)

- -C(O)R, -$C(O)_2$R, -C(O)NRR', -CONHOR, -$CONHSO_2$R, -NRR', -N(R)C(O)R', -N(R)NR'R", -$N(R)C(O)_2$R', -N(R)C(O)NR'R", - $N(R)S(O)_2$R', -OR, -SR, -S(O)R, -$S(O_2)$R, -S(O)NRR', o -$S(O)_2$NRR', R, R' y R" son como se definen anteriormente; y

- R_5 representa H, un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6) o un alquinilo (C_2-C_6); o R_4 y R_5 pueden formar juntos un anillo de 5-14 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos, dicho anillo de 5-14 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquiloxi (C_1-C_6), cicloalquilo o un anillo de 5-10 miembros seleccionado del grupo de un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6);

y las sales farmacéuticas de los mismos.

En una realización particular,

- R_1 y R_2 forman juntos un anillo de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo de un cicloalquilo y un arilo,
  - dicho anillo de 5 o 6 miembros comprende opcionalmente un O o un S, y
  - dicho anillo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con un alquilo (C_1-C_6).

En una realización preferida,

- R_1 y R_2 forman juntos un ciclopentilo, un ciclohexilo, un tetrahidro-2H-pirano, un tetrahidrofurano opcionalmente sustituido con un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, un tiofeno, un tetrahidrotiofeno o un fenilo, preferiblemente un ciclopentilo.

En otra realización particular,

- R_4 representa un radical seleccionado del grupo que consiste en:
  - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en:
    - un cicloalquilo, preferiblemente un ciclohexilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

      - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno o un hidroxi,

      - un alcoxi (C_1-C_6), preferiblemente un metoxi,

      - un halógeno, preferiblemente un flúor,

      - un ciano,

      - un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, un arilo o un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos

un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alquiloxi (C_1-C_6), y

- -C(O)R o -S(O_2)R siendo R un alquilo (C_1-C_6),

- un arilo, preferiblemente un fenilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

  - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, un etilo, un isopropilo, un terc-butilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un flúor o un hidroxi,

  - un alcoxi (C_1-C_6), preferiblemente un metoxi, opcionalmente sustituido con al menos un flúor,

  - un halógeno, preferiblemente un flúor o un cloro,

  - un ciano,

  - un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, preferiblemente una morfolina, un arilo, preferiblemente un fenilo, o un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alquiloxi (C_1-C_6), y

  - -C(O)R o -S(O_2)R siendo R un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo,

- un heteroarilo, preferiblemente una piridina, una pirazina o un tiazol, opcionalmente sustituido con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

  - un halógeno, preferiblemente un cloro, y

  - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, o un alcoxi (C_1-C_6), estando el alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un flúor, o un hidroxi,

  - un ciano,

  - un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, un arilo o un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6), y

  - -C(O)R o -S(O_2)R siendo R un alquilo (C_1-C_6),

- un arilheterocicloalquilo condensado, preferiblemente un benzodioxol o un isobenzofurano, y

- un arilcicloalquilo condensado, preferiblemente un indano,

- un radical seleccionado del grupo que consiste en:

  - alquilcicloalquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilciclohexilo, y

  - un alquilarilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilfenilo,

  dicho radical está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un cloro, un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, y

- un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un pentilo; y

➢ R_5 representa H o un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo; o

R4 y R5 pueden formar juntos un heterocicloalquilo, preferiblemente una piperazina, opcionalmente sustituido con un arilo, preferiblemente un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un cloro.

En una realización preferida,

➢ R_4 representa un fenilo sustituido con al menos:

- un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, y/o

- un halógeno, preferiblemente un flúor o un cloro, y

➢ R_5 representa H

En otra realización particular,

➢ R_3 representa:

- un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en:

- un ciclopentilo o un ciclohexilo,

- un fenilo, y

- un biciclo[2,2,2]octano y un 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano, y

estando dicho anillo de 5-10 miembros sustituido en la posición vecinal con respecto al CO del grupo -NH-CO-R_3 con al menos un grupo (A) seleccionado del grupo que consiste en un -$C(O)_2$R, y un -C(O)NRR' siendo R y R' H.

Más particularmente, dicho al menos un grupo (A) es -$C(O)_2$R siendo R H

En una realización preferida, el compuesto para su uso de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

- Compuesto 1. Ácido 2-[[3-[(3,4-dimetilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 2. Ácido 2-[[3-[(6-cloro-3-piridil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 3. Ácido 2-[[3-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 4. Ácido 2-[[3-[(4-fluorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 5. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)metilcarbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 6. Ácido 2-[[3-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 7. Ácido 2-[[3-[(4-cloro-2-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 8. Ácido 2-[[3-[(trans-4-metoxiciclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 9. Ácido 2-[[3-[[4-(2-hidroxietil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 10. Ácido 2-[[3-[(4-fenilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 11. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)metilcarbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 12. Ácido 2-[[3-[(3-acetilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 13. Ácido 2-[[3-[(4-cloro-3-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 14. Ácido 2-[[3-[(3-cloro-4-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 15. Ácido 2-[[3-[(4-morfolinofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 16. Ácido 2-[[3-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 17. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 18. Ácido 2-[[3-[(4,4-difluorociclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 19. Ácido 2-[[3-[[4-(hidroximetil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 20. Ácido 2-[[3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 21. Ácido 2-[[3-[(4-terc-butilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 22. Ácido 2-[[3-(pentilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 23. Ácido 2-[[3-(indan-1-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 24. Ácido 2-[[3-(ciclohexilmetilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 25. Ácido 2-[[3-[(4-isopropilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 26. Ácido 2-[[3-[(5-cloropirazin-2-il)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 27. Ácido 2-[[3-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 28. Ácido 2-[[3-[(4-cianofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 29. Ácido 2-[[3-[(5-clorotiazol-2-il)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 30. Ácido 2-[[3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 31. Ácido 2-[[3-[(4-metilsulfonilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 32. Ácido 2-[[3-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 33. Ácido 2-[[3-[(5-metil-3-piridil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 34. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)-metil-carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 35. Ácido 2-[[3-[(4-metilciclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 36. Ácido 2-[[3-[4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 37. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 38. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 39. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4-metil-4,6-dihidrotieno[2,3-c]furan-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 40. Ácido 2-[[4-[(4-clorofenil)carbamoil]-2,3-dihidrotieno[2,3-b]tiofen-5-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 41. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]benzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 42. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]tieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 44. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]benzoico;

- Compuesto 46. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclopentanocarboxílico;

- Compuesto 48. Ácido 6-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohex-3-en-1-carboxílico;

- Compuesto 49. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-trans-carboxílico;

- Compuesto 51. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]-7-oxabiciclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico;

- Compuesto 55. N2-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]ciclohexano-1,2-dicarboxamida;

- Compuesto 57. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico;

- Compuesto 58. Ácido 2-[[3-(*m*-tolilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 59. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4-etil-5-metil-2-tienil]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 60. Ácido 6-[[3-(*p*-tolilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohex-3-en-1-carboxílico;

- Compuesto 61. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico;

- Compuesto 62. 2-Benzamido-N-(*m*-tolil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida;

- Compuesto 63. Ácido 2-[[3-(bencilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 64. Ácido 2-[[3-[(3-metoxifenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 65. Ácido 2-[[3-(ciclohexilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 66. Ácido 2-[[3-(*p*--tolilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 67. Ácido 2-[[3-(*o*--tolilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 68. Ácido 6-[[3-(*m*--tolilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohex-3-en-1-carboxílico;

- Compuesto 69. Ácido 2-[[3-(*m*-tolilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 70. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)carbamoil]-4-etil-5-metil-2-tienil]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 71. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-2-tienil]carbamoil]biciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

- Compuesto 72. Ácido 2-[[5-isopropil-3-(fenilcarbamoil)-2-tienil]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 73. Ácido 2-[[4-etil-5-metil-3-(fenilcarbamoil)-2-tienil]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 74. Ácido 2-[[3-(fenilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 76. Ácido 2-[[3-[(4-metoxifenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 77. Ácido 2-[[3-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 79. Ácido 2-[[6-terc-butil-3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 82. N3-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]morfolin-3,4-dicarboxamida;

- Compuesto 84. 1-acetil-N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]azetidina-2-carboxamida;

- Compuesto 88. N1-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]-tiofen-2-il]-N2-metoxi-ciclohexano-1,2-dicarboxamida;

- Compuesto 89. Ácido 1-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]piperidina-2-carboxílico;

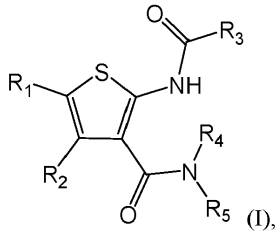
- Compuesto 90. N-(4-clorofenil)-2-[[2-(hidroxicarbamoil)ciclohexanocarbonil]amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida;

- Compuesto 91. Ácido 2-[[6-terc-butoxicarbonil-3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 104. Ácido 4-(6-*terc*-butil-3-(*m*-tolilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-ilamino)-4-oxobutanoico; y

- Compuesto 105. Ácido 4-(6-*terc*-butil-3-(4-metoxifenilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-ilamino)-4-oxobutanoico.

La presente invención también proporciona un nuevo compuesto de fórmula (I):



(I),

en donde:

- R_1 y R_2 forman juntos un anillo de 5-7 miembros, saturado o insaturado,
  - dicho anillo de 5-7 miembros comprende uno o más heteroátomos elegidos entre:
    - N, opcionalmente sustituido con un radical seleccionado del grupo que consiste en
      . un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), un alquinilo (C_2-C_6),
      . un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo,
      . un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo), o alquil(C_1-C_6)heteroarilo, y
      . un CO-alquilo(C_1-C_6), un CO_2-alquilo(C_1-C_6), un CO-alquil(C_1-C_6)arilo, un CO-arilo, un CO-heteroarilo, un SO_2-arilo, o un SO_2-heteroarilo,
      dicho radical está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6),
    - O, y
    - S, y
  - dicho anillo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con:
    - un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), un alquinilo (C_2-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, o -OH,
    - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo,
    - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo), o alquil(C_1-C_6)heteroarilo,
    - un halógeno, -CN o $-NO_2$,
    - $-C(O)R$, $-C(O)_2R$, $-C(O)NRR'$, -CONHOR, $-CONHSO_2R$, $-NRR'$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)NR'R''$, $-N(R)C(O)_2R'$, $-N(R)C(O)NR'R''$, $-N(R)S(O)_2R'$, -OR, -SR, $-S(O)R$, $-S(O_2)R$, $-S(O)NRR'$, o $-S(O)_2NRR'$, siendo R, R' y R'' independientemente H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquil(C_1-C_6)cicloalquilo, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo), alquil(C_1-C_6)heteroarilo o R y R' o R' y R'' pueden formar un anillo de 5-7 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos,

dicho anillo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6);

- R_3 representa:
  - un anillo de 4-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo, un heteroarilo y un carbociclilo o heterociclilo con puente de 5-10 miembros, y estando dicho anillo de 4-10 miembros sustituido en la posición vecinal con respecto al CO del grupo -NH-CO-R_3 con al menos un grupo (A) seleccionado del grupo que consiste en: -C(O)R, -$C(O)_2$R, -C(O)NRR', -CONHOR y -$CONHSO_2$R, R y R' son tal como se definió anteriormente;
- R_4 representa un radical seleccionado del grupo de:
  - un anillo de 5-14 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un arilheterocicloalquilo condensado y un arilcicloalquilo condensado, y
  - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo, un alquil(C_1-C_6)arilo, un alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo y un alquil(C_1-C_6)heteroarilo, y
  - un alquilo (C_1-C_6),

  estando dichos radicales opcionalmente sustituidos con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

  - un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un OH, un halógeno o un -NRR', R, R' y R" son tal como se ha definido anteriormente,

  - un halógeno, -CN o -NO_2,

  - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un OH, un halógeno, un alquilo (C_1-C_6), un alquiloxi (C_1-C_6) o un -NRR', R, R' y R" son tal como se ha definido anteriormente,

  - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo, o alquil(C_1-C_6)heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alquiloxi (C_1-C_6),

  - -C(O)R, -$C(O)_2$R, -C(O)NRR', -CONHOR, -$CONHSO_2$R, -NRR', -N(R)C(O)R', -N(R)NR'R", -N(R)$C(O)_2$R', -N(R)C(O)NR'R", -N(R)$S(O)_2$R', -OR, -SR, -S(O)R, -$S(O_2)$R, -S(O)NRR' o -$S(O)_2$NRR', R, R' y R" son como se ha definido anteriormente; y
- R_5 representa H, un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), o un alquinilo (C_2-C_6); o

  R_4 y R_5 pueden formar juntos un anillo de 5-14 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos, dicho anillo de 5-14 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquiloxi (C_1-C_6), cicloalquilo o un anillo de 5-10 miembros seleccionado del grupo de un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6);

y las sales farmacéuticas de los mismos.

En una realización preferida,

- R_1 y R_2 forman juntos un anillo de 5-7 miembros, saturado o insaturado,
  - dicho anillo de 5-7 miembros comprende uno o más heteroátomos elegidos entre:

    - O, y

    - S, y
  - dicho anillo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con:

    - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo;
- R_3 representa:
  - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en:

- un ciclopentilo o un ciclohexilo,

- un fenilo, y

- un biciclo[2,2,2]octano y un 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano, y

estando dicho anillo de 5-10 miembros sustituido en la posición vecinal con respecto al CO del grupo -NH-CO-R_3 con al menos un grupo (A), que es $-C(O)_2R$ siendo R H,

- R_4 representa un radical seleccionado del grupo que consiste en:
  - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en:
    - un cicloalquilo, preferiblemente un ciclohexilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

      - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno o un hidroxi,

      - un alcoxi (C_1-C_6), preferiblemente un metoxi, y

      - un halógeno, preferiblemente un flúor,

      - un ciano,

      - un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, un arilo o un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alquiloxi (C_1-C_6),

      - $-C(O)R$ o $-S(O_2)R$ siendo R un alquilo (C_1-C_6),

    - un arilo, preferiblemente un fenilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

      - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, un etilo, un isopropilo, un terc-butilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un flúor o un hidroxi,

      - un alcoxi (C_1-C_6), preferiblemente un metoxi, opcionalmente sustituido con al menos un flúor,

      - un halógeno, preferiblemente un flúor o un cloro,

      - un ciano,

      - un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, preferiblemente una morfolina, un arilo, preferiblemente un fenilo o un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6),

      - $-C(O)R$ o $-S(O_2)R$ siendo R un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo,

    - un heteroarilo, preferiblemente una piridina, una pirazina o un tiazol, opcionalmente sustituido con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

      - un halógeno, preferiblemente un cloro,

      - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un flúor o un hidroxi,

      - un ciano,

      - un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, un arilo o un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6), y

      - $-C(O)R$ o $-S(O_2)R$ siendo R un alquilo (C_1-C_6),

    - un arilheterocicloalquilo condensado, preferiblemente un benzodioxol o un isobenzofurano, y

    - un arilcicloalquilo condensado, preferiblemente un indano,

  - un radical seleccionado en el grupo que consiste en:
    - alquil(C_1-C_6)-cicloalquilo, preferiblemente un metilciclohexilo, y

- un alquil(C_1-C_6)-arilo, preferiblemente un metilfenilo,

dicho radical está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un cloro, un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; y

- un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un pentilo; y

➢ R_5 representa H;

y las sales farmacéuticas de los mismos.

Más particularmente, R_3 representa un ciclohexilo, sustituido en la posición vecinal con respecto al CO del grupo -NH-CO-R_3 con al menos un grupo (A), que es -$C(O)_2$R siendo R H.

En una realización más preferida, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

- Compuesto 37. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 38. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 39. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4-metil-4,6-dihidrotieno[2,3-c]furan-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 40 (. Ácido 2-[[4-[(4-clorofenil)carbamoil]-2,3-dihidrotieno[2,3-b]tiofen-5-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 42. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]tieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico; y

Otro objeto de la invención es un compuesto tal como de fórmula (I) para su uso como fármaco.

La presente invención proporciona además un nuevo compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- Compuesto 1. Ácido 2-[[3-[(3,4-dimetilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 2. Ácido 2-[[3-[(6-cloro-3-piridil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 3. Ácido 2-[[3-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 4. Ácido 2-[[3-[(4-fluorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 5. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)metilcarbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 6. Ácido 2-[[3-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 7. Ácido 2-[[3-[(4-cloro-2-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 8. Ácido 2-[[3-[(trans-4-metoxiciclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 9. Ácido 2-[[3-[[4-(2-hidroxietil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 10. Ácido 2-[[3-[(4-fenilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 11. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)metilcarbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 12. Ácido 2-[[3-[(3-acetilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 13. Ácido 2-[[3-[(4-cloro-3-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-

il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 14. Ácido 2-[[3-[(3-cloro-4-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 15. Ácido 2-[[3-[(4-morfolinofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 16. Ácido 2-[[3-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 17. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 18. Ácido 2-[[3-[(4,4-difluorociclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 19. Ácido 2-[[3-[[4-(hidroximetil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 20. Ácido 2-[[3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 21. Ácido 2-[[3-[(4-terc-butilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 22. Ácido 2-[[3-(pentilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 23. Ácido 2-[[3-(indan-1-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 24. Ácido 2-[[3-(ciclohexilmetilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 25. Ácido 2-[[3-[(4-isopropilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 26. Ácido 2-[[3-[(5-cloropirazin-2-il)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 27. Ácido 2-[[3-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 28. Ácido 2-[[3-[(4-cianofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 29. Ácido 2-[[3-[(5-clorotiazol-2-il)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 30. Ácido 2-[[3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 31. Ácido 2-[[3-[(4-metilsulfonilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 32. Ácido 2-[[3-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 33. Ácido 2-[[3-[(5-metil-3-piridil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 34. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)-metil-carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;;

- Compuesto 35. Ácido 2-[[3-[(4-metilciclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 36. Ácido 2-[[3-[4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 41. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]benzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 44. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]benzoico;

- Compuesto 46. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclopentanocarboxílico;

- Compuesto 49. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-trans-carboxílico;

-Compuesto 51. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]-7-oxabiciclo[2.2.1]heptano-3 -carboxílico;

- Compuesto 55. N2-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]ciclohexano-1,2-dicarboxamida;

- Compuesto 57. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico; y

- Compuesto 61. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico;

y su uso como fármaco.

La presente invención se refiere a cualquier compuesto como se definió anteriormente para el tratamiento del cáncer o una enfermedad metabólica. Preferiblemente, la enfermedad metabólica se selecciona del grupo que consiste en diabetes, en particular diabetes tipo I o diabetes tipo II, aterosclerosis, obesidad, neuropatías diabéticas, enfermedades de almacenamiento lisosomal, resistencia a la insulina grave, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, síndrome de Rabson-Mendenhall, leprechaunismo, diabetes lipoatrófica, insuficiencia renal aguda y crónica, insuficiencia renal crónica terminal, glomerulonefritis, nefritis intersticial, pielonefritis, glomeruloesclerosis, diabetes lipoatrófica, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), intolerancia a la glucosa, lipodistrofia, enfermedad coronaria, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, hipoglucemia, hiperglucemia, disfunción de células beta o hiperinsulinemia, síndrome de Wolfram, síndrome de ovario poliquístico, deficiencia de piruvato deshidrogenasa, osteodistrofia hereditaria de Albright, cistinosis, intolerancia a la fructosa, síndrome de Walker-Warburg, hipobetalipoproteinemia, síndrome de Alström y cirrosis. Preferiblemente, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de huesos, cáncer gastrointestinal, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer orofaríngeo, cáncer de laringe, carcinoma de glándulas salivales, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de piel, cáncer de células escamosas, melanoma, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, carcinoma de endometrio, cáncer de vulva, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer del sistema endocrino, sarcoma de tejido blando, cáncer de vejiga, cáncer de riñón, glioblastoma y varios tipos de cánceres del sistema nervioso central, linfoma y leucemia.

Preferiblemente, la infección viral es una infección por un virus seleccionado del grupo que consiste en *Alphaviridae, Flaviviridae, Hepadnaviridae*, *Herpesviridae, Orthomyxoviridae, Papovaviridae, Paramyxoviridae, Picornaviridae, Polyomaviridae*, *Reoviridae, Retroviridae, Rhabdoviridae* y *Tobamovirus.* Más preferiblemente, el virus se selecciona del grupo que consiste en:

- Virus del bosque de Barmah, virus de Middelburg, virus de Ndumu, virus de Bebaru, virus de Chikungunya, virus Mayaro, virus O'nyong'nyong, virus del río Ross, virus del bosque de Semliki, virus de Sindbis, virus de Una, virus de la encefalitis equina del este, virus Tonate, virus de la encefalitis equina venezolana, virus Cabassou, virus Everglades, virus Mosso das Pedras, virus Mucambo, virus Parmana, virus Pixuna, virus Rio Negro, virus Trocara, virus Aura, virus Babanki, virus Kyzylagach, virus Ockelbo, virus Whataroa, virus de la enfermedad del sueño, virus de la enfermedad pancreática del salmón, virus del elefante marino del sur y virus de la encefalitis equina occidental; preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en virus del bosque de Barmah, virus de Chikungunya, virus Mayaro, virus O'nyong'nyong, virus del río Ross, virus del bosque de Semliki, virus de Sindbis, virus de Una, virus de la encefalitis equina del este, virus Tonate, virus de la encefalitis equina venezolana y virus de la encefalitis equina occidental;

- Virus del dengue, virus de la hepatitis C, virus de la encefalitis japonesa, virus del Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla, virus del Zika, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus de la enfermedad de la selva de Kyasanur, virus de la encefalitis del valle de Murray y virus de la encefalitis de Saint Louis;

- Virus de la hepatitis B;

- Virus herpes simplex 1 (HSV-1), virus herpes simplex 2 (HSV-2), virus varicela-zóster (VZV), virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), Roseolovirus (HHV-6A y 6B), HHV-7 y herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV);

- Virus de la gripe A, virus de la gripo B, virus de la gripo C, virus del isa, thogotovirus y quaranjavirus, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en virus de la gripe A y virus de la gripe B, por ejemplo seleccionados de los subtipos que consisten en H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2,

H7N3, H7N4, H7N7, H7N9, H9N2 y H10N7;

- Papilomavirus (HPC) y poliomavirus, especialmente el virus simio 40, poliomavirus de células de Merkel, poliomavirus de Trichodysplasia spinulosa, poliomavirus BK, poliomavirus JC y poliomavirus humano 7;

- Rubulavirus, Morbillivirus, Pneumovirus, Metapneumovirus, Avulavirus, Ferlavirus, Henipavirus, Respirovirus, preferiblemente del grupo que consiste en el virus de las paperas, virus del sarampión, virus de la parainfluenza humana (HPIV), especialmente HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 o HPIV-4, virus respiratorio sincitial (RSV), en particular virus respiratorio sincitial humano (HRSV), virus del moquillo canino, virus del moquillo focino, morbillivirus cetáceo, virus de la enfermedad de Newcastle, virus de la peste bovina, virus Hendra y virus Nipah;

- Aphthovirus, Aquamavirus, Avihepatovirus, Cardiovirus, Cosavirus, Dicipivirus, Enterovirus, Erbovirus, Hepatovirus, Kobuvirus, Megrivirus, Parechovirus, Piscevirus, Rhinovirus, Salivirus, Sapelovirus, Senecavirus, Techovirus y Tremovirus, en una realización particular, un Rinovirus, por ejemplo un rinovirus A, rinovirus B o rinovirus C;

- *Alpharetrovirus*; especialmente el virus de la leucosis aviar y el virus del sarcoma de Rous; *Betaretrovirus*, especialmente el virus del tumor mamario de ratón; *Gammaretrovirus*, especialmente el virus de la leucemia murina y el virus de la leucemia felina; *Deltaretrovirus*, especialmente el virus de la leucemia bovina y el virus linfotrópico T humano; *Epsilonretrovirus*, especialmente el virus del sarcoma dérmico de Walleye; Lentivirus, especialmente el virus de inmunodeficiencia humana 1 y los virus de inmunodeficiencia simia y felina; Spumavirus, especialmente el virus espumoso de los simios; y,

- Vesiculovirus, especialmente el virus de la estomatitis vesicular, lyssavirus, especialmente el virus de la rabia, Ephemerovirus, novirhabdovirus, cytorhabdovirus y nucleorhabdovirus.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a la identificación de una nueva clase de compuestos que tienen un efecto antiviral. Más precisamente, los compuestos se han diseñado para inducir la autofagia.

Definiciones

Según la presente invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

Los términos mencionados en el presente documento con sufijos tales como por ejemplo C_1-C_3, C_1-C_6 o C_2-C_6 también se puede usar con números de átomos de carbono más bajos tales como C_1-C_2, C_1-C_5 o C_2-C_5. Si, por ejemplo, se usa el término C_1-C_3, significa que la cadena hidrocarbonada correspondiente puede comprender de 1 a 3 átomos de carbono, especialmente 1, 2 o 3 átomos de carbono. Si, por ejemplo, se usa el término C_1-C_6, significa que la cadena hidrocarbonada correspondiente puede comprender de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Si, por ejemplo, se usa el término C_2-C_6, significa que la cadena hidrocarbonada correspondiente puede comprender de 2 a 6 átomos de carbono, especialmente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

El término "alquilo" se refiere a un grupo alifático saturado, lineal o ramificado. El término "alquilo (C_1-C_3)" significa más específicamente metilo, etilo, propilo o isopropilo. El término "alquilo (C_1-C_6)" significa más específicamente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo o hexilo. En una realización preferida, el "alquilo" es un metilo, un etilo, un propilo, un isopropilo o un terc-butilo, más preferiblemente un metilo.

El término "alquenilo" se refiere a un grupo alifático lineal o ramificado, insaturado que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alquenilo (C_2-C_6) significa más específicamente etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo o hexenilo.

El término "alquinilo" se refiere a un grupo alifático lineal o ramificado, insaturado que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono. El término "alquinilo (C_2-C_6) significa más específicamente etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, isopentinilo o hexinilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" corresponde al grupo alquilo como se definió anteriormente unido a la molécula por un enlace -O- (éter). Alcoxi (C_1-C_3) incluye metoxi, etoxi, propiloxi e isopropiloxi. Alcoxi (C_1-C_6) incluye metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *terc*-butiloxi, pentiloxi y hexiloxi. En una realización preferida, el "alcoxi" o "alquiloxi" es un metoxi.

El término "tioalquilo" corresponde al grupo alquilo como se definió anteriormente unido a la molécula por un enlace -S- (tioéter). El grupo tioalquilo (C_1-C_6) incluye tiometilo, tioetilo, tiopropilo, tiobutilo, tiopentilo y tiohexilo.

El término "cicloalquilo" corresponde a un grupo alquilo mono, bi o tricíclico, saturado o insaturado, que comprende entre 3 y 20 átomos de carbono. También incluye grupos cicloalquilo condensados, con puente o conectados en espiro. El término “cicloalquilo” incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término “cicloalquilo” también puede referirse a un carbociclilo con puente de 5-10 miembros, tal como biciclo[2,2,1]heptanilo, biciclo[2,2,2]octanilo o adamantilo, preferiblemente biciclo[2,2,2]octanilo. En una realización preferida, el "cicloalquilo" es un ciclopentilo o un ciclohexilo.

El término "cicloalcanonilo" corresponde a un cicloalquilo como se definió anteriormente sustituido adicionalmente con una cetona. Los grupos cicloalcanonilo representativos incluyen, por ejemplo, ciclopropanona, ciclobutanona, ciclopentanona y ciclohexanona. En una realización preferida, el cicloalcanonilo es una ciclohexanona.

El término "heterocicloalquilo" corresponde a un grupo cicloalquilo saturado o insaturado como se definió anteriormente que comprende además al menos un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. También incluye grupos heterocicloalquilo condensados, con puente o conectados en espiro. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a 3-dioxolano, benzo[1,3]dioxolilo, pirazolinilo, piranilo, tiomorfolinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, 1,4-dioxanilo, imidazolinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, pirrolidinilo, oxozolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, dihidropiranilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotiofenilo. El término "heterocicloalquilo" también puede referirse a un heterociclilo con puente de 5-10 miembros tal como 7-oxabiciclo[2,2,1]heptanilo. En una realización preferida, el grupo heterocicloalquilo es tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-piranilo, un tetrahidrotiofenilo, un morfolinilo o un piperazinilo.

El término "arilo" corresponde a un hidrocarburo aromático mono o bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos de carbono. Por ejemplo, el término "arilo" incluye fenilo, bifenilo o naftilo. En una realización preferida, el arilo es un fenilo.

El término "heteroarilo" como se usa en el presente documento corresponde a un grupo mono o policíclico aromático que comprende entre 5 y 14 átomos y que comprende al menos un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de dicho grupo heteroarilo mono y policíclico pueden ser: piridinilo, tiazolilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, triazinilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxantinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizinilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, quinolizinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, indolinilo, isoindolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isatinilo, dihidropiridilo, pirimidinilo, s-triazinilo, oxazolilo o tiofuranilo. En una realización preferida, el grupo heteroarilo es un tiofenilo, un piridinilo, un pirazinilo o un tiazolilo.

Las expresiones "arilheterocicloalquilo condensado" y "arilcicloalquilo condensado" corresponden a un grupo bicíclico en el que un arilo como se definió anteriormente está unido al heterocicloalquilo o al cicloalquilo como se definió anteriormente por al menos dos carbonos. En otros términos, el arilo comparte un enlace de carbono con el heterocicloalquilo o el cicloalquilo. Un arilheterocicloalquilo condensado es, por ejemplo, un benzodioxol o un isobenzofurano. Un arilcicloalquilo condensado es, por ejemplo, un indano.

El término "halógeno" corresponde a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente un flúor, cloro o bromo, y más preferiblemente un cloro o un flúor.

La expresión "sustituido con al menos" significa que el radical está sustituido con uno o varios grupos de la lista.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "trata" o "tratar" se refieren a cualquier acto destinado a mejorar el estado de salud de los pacientes, tal como terapia, prevención, profilaxis y retraso de una enfermedad, en particular una infección viral. En ciertas realizaciones, dichos términos se refieren a la mejora o erradicación de la enfermedad, o síntomas asociados con ella. En otras realizaciones, este término se refiere a minimizar la propagación o el empeoramiento de la enfermedad, que resulta de la administración de uno o más agentes terapéuticos a un sujeto con dicha enfermedad.

Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto", "individuo" o "paciente" son intercambiables y se refieren a un animal, preferiblemente a un mamífero, incluso más preferiblemente a un ser humano, incluidos adulto, niño, recién nacido y ser humano en la etapa prenatal. Sin embargo, el término "sujeto" también puede referirse a animales no humanos, en particular mamíferos tales como perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, ovejas y primates no humanos, entre otros.

Los términos "medida", "cantidad" y "dosis" se usan en el presente documento de manera intercambiable y pueden referirse a una cuantificación absoluta de una molécula.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "principio activo", "ingrediente activo" e "ingrediente farmacéutico activo" son equivalentes y se refieren a un componente de una composición farmacéutica que tiene un efecto terapéutico.

Como se usa en el presente documento, la expresión "efecto terapéutico" se refiere a un efecto inducido por un ingrediente activo, o una composición farmacéutica según la invención, capaz de prevenir o retrasar la aparición de una enfermedad, tal como una infección viral o un cáncer, o curar o atenuar los efectos de una enfermedad.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un ingrediente activo o de una composición farmacéutica que previene, elimina o reduce los efectos perjudiciales de la enfermedad. Es evidente que la cantidad para administrar puede ser adaptada por el experto en la técnica según el sujeto que se

va a tratar, la naturaleza de la enfermedad, etc. En particular, las dosis y el régimen de administración pueden ser función de la naturaleza, del estadio y de la gravedad de la enfermedad que se va a tratar, así como del peso, la edad y la salud global del sujeto que se va a tratar, así como del criterio del médico.

Como se usa en el presente documento, la expresión "excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier ingrediente excepto los ingredientes activos que están presentes en una composición farmacéutica. Su adición puede estar dirigida a conferir una consistencia particular u otras propiedades físicas o gustativas al producto final. Un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable debe carecer de cualquier interacción, en particular química, con los ingredientes activos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "infección viral" se refiere a la invasión de tejidos corporales de un organismo por virus que causan enfermedades, su multiplicación y la reacción de los tejidos del hospedante a estos virus.

Las expresiones "agente viral", "patógeno viral" y "virus causante de enfermedades", tal como se utilizan en el presente documento, son equivalentes y se refieren a virus que causan infecciones.

Como se usa en el presente documento, los términos "antiviral", "molécula antiviral", "fármaco antiviral" o "agente antiviral" son equivalentes y se refieren a una molécula utilizada en el tratamiento y prevención de infecciones virales. Los fármacos antivirales no destruyen sus virus objetivo, sino que inhiben su desarrollo. Los fármacos antivirales pueden dirigirse a cualquier etapa del ciclo de vida viral, en particular, a la unión a una célula hospedante, liberación de genes virales y posiblemente enzimas en la célula hospedante, replicación de componentes virales usando la maquinaria de la célula hospedante, el ensamblaje de componentes virales en partículas virales completas, o liberación de partículas virales para infectar nuevas células hospedantes.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "agente inductor de autofagia", "molécula inductora de autofagia" o "fármaco inductor de autofagia" son equivalentes y se refieren a una molécula capaz de promover o aumentar la autofagia cuando se administra a un sujeto, un tejido o una célula.

Como se usa en el presente documento, los términos "autofagia", "autofagocitosis" o "autoalimentación" son equivalentes y se refieren a un proceso de autodegradación celular que promueve la degradación proteolítica de los componentes citosólicos en el lisosoma. Los componentes citosólicos degradados comprenden proteínas mal plegadas o agregadas, orgánulos dañados o patógenos intracelulares. La autofagia también es importante para equilibrar las fuentes de energía en momentos críticos del desarrollo y en respuesta al estrés de nutrientes, así como para la presentación de antígenos. El término "autofagia" según la invención abarca los tres tipos bien definidos de autofagia: macroautofagia, microautofagia y autofagia mediada por chaperonas (véase, Glick D et al, 2010, *J. Pathol*, 221(1): 3-12).

El término "cáncer" o "tumor", como se usa en el presente documento, se refiere a la presencia de células que poseen características típicas de las células que producen cáncer, tales como proliferación descontrolada y/o inmortalidad y/o potencial metastásico y/o crecimiento rápido y/o tasa de proliferación, y/o ciertos rasgos morfológicos característicos. Este término se refiere a cualquier tipo de tumor maligno (primario o metástasis) en cualquier tipo de sujeto. En particular, el término abarca el cáncer de próstata en cualquier etapa de progresión.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "agente inductor de apoptosis", "molécula inductora de apoptosis" o "fármaco inductor de apoptosis" son equivalentes y se refieren a una molécula capaz de inducir la apoptosis cuando se administra a un sujeto, un tejido o una célula.

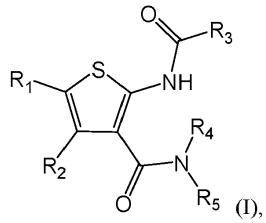
Como se usa en el presente documento, los términos "apoptosis" o "muerte celular programada" son equivalentes y se refieren a un proceso de muerte celular durante el cual la célula se encoge y se condensa, el citoesqueleto colapsa, la envoltura nuclear se desensambla, el ADN nuclear se rompe en fragmentos y se altera la superficie celular, presentando propiedades que hacen que la célula moribunda sea rápidamente fagocitada, ya sea por una célula vecina o por un macrófago antes de que ocurra cualquier fuga de su contenido. La apoptosis no solo evita el daño a las células vecinas como en la necrosis celular, sino que también permite que los componentes orgánicos de la célula muerta sean reciclados por la célula que la ingiere.

Compuestos

Compuestos para aplicación terapéutica según la invención

Como se ilustra mediante ejemplos, los autores de la invención han demostrado un efecto antiviral para los compuestos de fórmula (I). Además, los compuestos de fórmula (I) también tienen un efecto inductor de autofagia. También pueden ser útiles para tratar el cáncer.

Se describe en el presente documento un compuesto para su uso según la presente invención, especialmente como un fármaco antiviral, teniendo dicho compuesto la fórmula (I):



(I),

en donde:

- R_1 y R_2 representar independientemente:
  - H;
  - un alquilo (C_1-C_6); o
  - R_1 y R_2 pueden formar juntos un anillo de 5-7 miembros, saturado o insaturado,
    - dicho anillo de 5-7 miembros comprende opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos entre:

      - N, opcionalmente sustituido con un radical seleccionado del grupo que consiste en

        - un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), un alquinilo (C_2-C_6),

        - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo,

        - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado alquil C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo) o alquil(C_1-C_6)heteroarilo , y

        - un CO-alquilo(C_1-C_6), un CO_2-alquilo(C_1-C_6), un CO-alquil(C_1-C_6)arilo, un CO-arilo, un CO-heteroarilo, un SO_2-arilo o un SO_2-heteroarilo,

        dicho radical está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6),

      - O, y

      - S, y

    - dicho anillo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con:

      - un alquilo (C_1-C_6), un alquiloxi (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), un alquinilo (C_2-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno o -OH,

      - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6),

      - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo), o alquil(C_1-C_6)heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6),

      - un halógeno, -CN o -NO_2,

      - -C(O)R, -$C(O)_2$R, -C(O)NRR', -CONHOR, -$CONHSO_2$R, -NRR',

      - N(R)C(O)R', -N(R)NR'R", -N(R)$C(O)_2$R', -N(R)C(O)NR'R", - N(R)$S(O)_2$R', -OR, -SR, -S(O)R, -$S(O_2)$R, -S(O)NRR' o -$S(O)_2$NRR', siendo R, R' y R" independientemente H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquil(C_1-C_6)cicloalquilo, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo), alquil(C_1-C_6)heteroarilo, o R y R' o R' y R" pueden formar un anillo de 5-7 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos, dicho anillo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6);

- R_3 representa:
  - un radical seleccionado del grupo que consiste en:
    - un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), un alquinilo (C_2-C_6),

- un anillo de 4-10 o 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un cicloalcanonilo, un heterocicloalcanonilo, un arilo, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un carbociclilo o heterociclilo con puente de 5-10 miembros, y
- un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo y alquil(C_1-C_6)heteroarilo,

estando dichos radicales opcionalmente sustituidos con:

- un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un flúor,

- un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un espironocicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, o

- un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo o alquil(C_1-C_6)heteroarilo; y

dicho radical opcionalmente sustituido estando opcionalmente sustituido con al menos un grupo (A) seleccionado del grupo que consiste en:

- -C(O)R, -C(O)$_2$R, -C(O)NRR', -CONHOR, -CONHSO$_2$R, -NRR', -N(R)C(O)R', -N(R)NR'R", -N(R)C(O)$_2$R', -N(R)C(O)NR'R", -N(R)S(O)$_2$R', -R-OH, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O$_2$)R, -S(O)NRR', -S(O)$_2$NRR', R, R' y R" son como se definió anteriormente, y un tetrazolilo;

- una unidad -X-Y, en la que:
  - X es O o NH, e
  - Y se selecciona del radical que consiste en:

    - un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), un alquinilo (C_2-C_6),

    - un anillo de 5 a 10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un cicloalcanonilo, un arilo, un heterocicloalquilo, un heteroarilo y un carbociclilo o heterociclilo con puente de 5-10 miembros, y

    - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo, alquil(C_1-C_6)heteroarilo,

    estando dichos radicales opcionalmente sustituidos con:

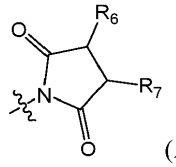
    - un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6),

    - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un espironocicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, o

    - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo o alquil(C_1-C_6)heteroarilo, y

    dicho radical opcionalmente sustituido estando opcionalmente sustituido con al menos un grupo (A) como se definió anteriormente; o

- R_3 puede formar con el átomo de nitrógeno del grupo -NH-CO-R_3 un resto que tiene la siguiente fórmula (A):



(A)

en el que R_6 y R_7 representan independientemente H, o un alquilo (C_1-C_6) o R_6 y R_7 pueden formar un anillo de 5-10 miembros saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, estando dicho anillo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6);

- R_4 representa un radical seleccionado en el grupo de:
  - un anillo de 5-14 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo,

un arilo, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un arilheterocicloalquilo condensado y un arilcicloalquilo condensado,

- un alquil(C1-C6)cicloalquilo, un alquil(C1-C6)arilo, un alquil(C1-C6)heterocicloalquilo y un alquil(C1-C_6)heteroarilo, y
- un alquilo (C_1-C_6),

estando dichos radicales opcionalmente sustituidos con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

- un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un OH, un halógeno o un -NRR', R, R' y R" son tal como se definió anteriormente,

- un halógeno, -CN o -NO_2,

- un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un OH, un halógeno, un alquilo (C_1-C_6), un alquiloxi (C_1-C_6) o un -NRR', R, R' y R" son tal como se definió anteriormente,

- un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo , alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo o alquil(C_1-C_6)heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alquiloxi (C_1-C_6),

- -C(O)R, -$C(O)_2$R, -C(O)NRR', -CONHOR, -$CONHSO_2$R, -NRR', -N(R)C(O)R', -N(R)NR'R", -N(R)$C(O)_2$R', -N(R)C(O)NR'R", - N(R)$S(O)_2$R', -OR, -SR, -S(O)R, -$S(O_2)$R, -S(O)NRR', o -$S(O)_2$NRR', R, R' y R" son tal como se definió anteriormente; y

- R_5 representa H, un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6) o un alquinilo (C_2-C_6); o

R_4 y R_5 pueden formar juntos un anillo de 5-14 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos, dicho anillo de 5-14 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquiloxi (C_1-C_6), cicloalquilo o un anillo de 5-10 miembros seleccionado del grupo de un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6);

y las sales farmacéuticas de los mismos.

En una realización particular, R_1 y R_2 forman juntos un anillo de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo y un arilo,

- dicho anillo de 5 o 6 miembros comprende opcionalmente un O o un S, y
- dicho anillo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con un alquilo (C_1-C_6).

Preferiblemente, R_1 y R_2 forman juntos un ciclopentilo, un ciclohexilo, un tetrahidro-2H-pirano, un tetrahidrofurano opcionalmente sustituido con un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, un tiofeno, un tetrahidrotiofeno o un fenilo, preferiblemente un ciclopentilo.

En una realización particular,

- R_4 representa un radical seleccionado del grupo que consiste en:
  - un anillo de 5 a 10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en:
    - un cicloalquilo, preferiblemente un ciclohexilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

      - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno o un hidroxi,

      - un alcoxi (C_1-C_6), preferiblemente un metoxi,

      - un halógeno, preferiblemente un flúor,

      - un ciano,

      - un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, un arilo o un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6), y

- -C(O)R o -S(O_2)R siendo R un alquilo (C_1-C_6),

- un arilo, preferiblemente un fenilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

  - alquilo un (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, un etilo, un isopropilo, un terc-butilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un flúor o un hidroxi,

  - un alcoxi (C_1-C_6), preferiblemente un metoxi, opcionalmente sustituido con al menos un flúor,

  - un halógeno, preferiblemente un flúor o un cloro,

  - un ciano,

  - un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, preferiblemente una morfolina, un arilo, preferiblemente un fenilo o un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6), y

  - -C(O)R o -S(O_2)R siendo R un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo,

- un heteroarilo, preferiblemente una piridina, una pirazina o un tiazol, opcionalmente sustituido con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

  - un halógeno, preferiblemente un cloro, y

  - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un flúor o un hidroxi,

  - un ciano,

  - un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, un arilo o un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6), y

  - -C(O)R o -S(O_2)R siendo R un alquilo (C_1-C_6),

- un arilheterocicloalquilo condensado, preferiblemente un benzodioxol o un isobenzofurano, y

- un arilcicloalquilo condensado, preferiblemente un indano,

- un radical seleccionado en el grupo que consiste en:

  - alquil(C_1-C_6)cicloalquilo, preferiblemente un metilciclohexilo, y

  - un alquilarilo (C1-C6), preferiblemente un metilfenilo,

  estando dicho radical opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un cloro, un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, y

- un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un pentilo; y

➢ R_5 representa H o un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo; o

R_4 y R_5 pueden formar juntos un heterocicloalquilo, preferiblemente una piperazina, opcionalmente sustituido con un arilo, preferiblemente un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un cloro.

En una realización preferida, el al menos un grupo (B) se selecciona del grupo que consiste en un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con al menos un halógeno o un hidroxi, un halógeno, un ciano, -C(O)R y -S(O_2)R siendo R un alquilo (C_1-C_6). Más preferiblemente, el al menos un grupo (B) se selecciona del grupo que consiste en un alquilo (C_1-C_6) y un halógeno.

En una realización aún más preferida, R_4 representa un fenilo sustituido con al menos:

- un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, y/o

- un halógeno, preferiblemente un flúor o un cloro, y

R_5 representa H

En una realización particular,

➢ R_3 representa:

- un radical seleccionado del grupo que consiste en:
  - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un etilo o un propilo opcionalmente sustituido con un dimetilo o un espironociclopentilo, y un alquenilo (C_2-C_6), preferiblemente un etileno,
  - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en:
    - un ciclopentilo o un ciclohexilo,
    - una ciclohexanona,
    - un fenilo, y
    - un biciclo[2,2,2]octano y un 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano, y
  - un alquil(C_1-C_6)heteroarilo saturado o insaturado, preferiblemente metilimidazol opcionalmente sustituido con un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo,

estando dichos radicales opcionalmente sustituidos con al menos un grupo (A) seleccionado del grupo que consiste en un -$C(O)_2$R, un -C(O)NRR' siendo R y R' H, y un -R-OH siendo R un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metileno.

En otra realización particular, R_3 representa una unidad -X-Y, en la que:

- X es O o NH, e
- Y se selecciona del radical que consiste en:

  - un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), un alquinilo (C_2-C_6),

  - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un cicloalcanonilo, un arilo, un heterocicloalquilo, un heteroarilo y un carbociclilo o heterociclilo con puente de 5-10 miembros, y

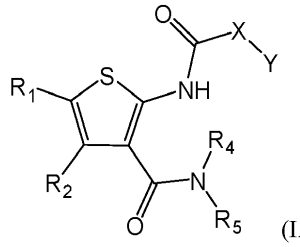
  - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo, alquil(C_1-C_6)heteroarilo,

  estando dichos radicales opcionalmente sustituidos con:

  - un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6),
  - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un espironocicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, o
  - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo o alquil(C_1-C_6)heteroarilo, y

  dicho radical opcionalmente sustituido estando opcionalmente sustituido con al menos un grupo (A) como se definió anteriormente.

Según esta realización, los compuestos tienen la siguiente fórmula (IA):



(IA),

en la que, R_1, R_2, R_4, R_5, X e Y son tal como se ha definido anteriormente.

En una realización preferida,

- X es O o NH, preferiblemente NH, y
- Y es un radical seleccionado del grupo que consiste en:

  - un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), un alquinilo (C_2-C_6),

- un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un cicloalcanonilo, un arilo y un carbociclilo o heterociclilo con puente de 5-10 miembros, y

- un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo,

estando dichos radicales opcionalmente sustituidos con:

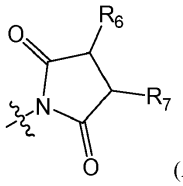
- un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6),

- un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un espironocicloalquilo y un arilo, o

- un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, o alquil(C_1-C_6)arilo, y

dicho radical opcionalmente sustituido estando opcionalmente sustituido con al menos un grupo (A) como se definió anteriormente.

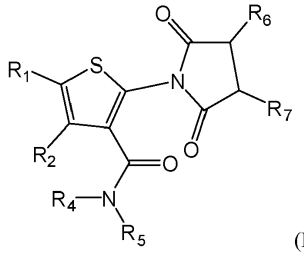
En otra realización particular, R_3 puede formar con el átomo de nitrógeno del grupo -NH-CO-R_3 un resto que tiene la siguiente fórmula (A):



(A)

en la que R_6 y R_7 representan independientemente H, o un alquilo (C_1-C_6) o R_6 y R_7 puede formar un anillo de 5-10 miembros saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, estando dicho anillo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6).

Según esta realización, los compuestos tienen la siguiente fórmula (IB):

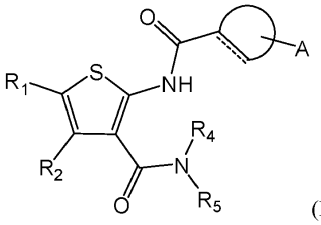


(IB),

en la que, R_1, R_2, R_4, R_5, R_6 y R_7 son tal como se definió anteriormente.

En una realización preferida, R_6 y R_7 formar un cicloalquilo, preferiblemente un ciclohexilo.

En otra realización particular, los compuestos tienen la siguiente fórmula (IC):

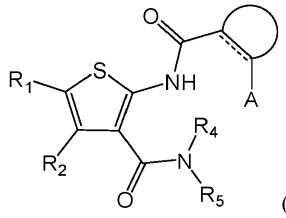


(IC),

en la que, R_1, R_2, R_4, R_5, son tal como se definió anteriormente, y A se selecciona del grupo que consiste en: un tetrazolilo, C(O)R, -C(O)$_2$R, -C(O)NRR', -CONHOR, -CONHSO$_2$R, -NRR', -N(R)C(O)R', -N(R)NR'R", -N(R)C(O)$_2$R', -N(R)C(O)NR'R", -N(R)S(O)$_2$R', -R-OH, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O$_2$)R, -S(O)NRR', -S(O)$_2$NRR', siendo R, R' y R" independientemente H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquil(C_1-C_6)cicloalquilo, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo), alquil(C_1-C_6)heteroarilo, o R y R' o R' y R" pueden formar un anillo de 5-7 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos, dicho anillo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6).

En una realización preferida, el al menos un grupo (A) como se definió anteriormente está en la posición vecinal con

respecto al CO del grupo -NH-CO-R_3. Según esta realización preferida, los compuestos tienen la siguiente fórmula (ID):



(ID),

en la que, R_1, R_2, R_4, R_5 y A son tal como se definió anteriormente. Preferiblemente, el al menos un grupo (A) se selecciona del grupo que consiste en: -$C(O)_2R$, -C(O)NRR' representando R y R' H, y -R-OH siendo R un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo.

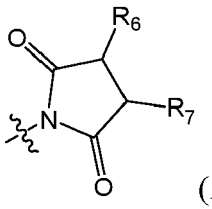
En una realización más preferida, el compuesto para su uso como fármaco antiviral es de fórmula (I) en la que:

- R_1 y R_2 representan independientemente:
  - H;
  - un alquilo (C_1-C_6); o
  - R_1 y R_2 pueden formar juntos un anillo de 5-7 miembros, saturado o insaturado, preferiblemente un ciclopentilo, un ciclohexilo o un arilo,
    - dicho anillo de 5-7 miembros comprende opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos entre:
      - O, y
      - S, y
    - dicho anillo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con un alquilo (C_1-C_6);
- R_3 representa:
  - un radical seleccionado del grupo que consiste en:
    - un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6),
    - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, preferiblemente un ciclopentilo o un ciclohexilo, un cicloalcanonilo, un arilo, preferiblemente un fenilo, un carbociclilo o heterociclilo con puente de 5-10 miembros, y
    - un alquil(C_1-C_6)heteroarilo saturado o insaturado,

      estando dichos radicales opcionalmente sustituidos con:

      - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, o
      - un espironocicloalquilo,

    dicho radical opcionalmente sustituido estando opcionalmente sustituido con al menos un grupo (A) seleccionado del grupo que consiste en: -$C(O)_2R$, -C(O)NRR', siendo R y R' H, y -R-OH siendo R un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metileno; o
  - R_3 puede formar con el átomo de nitrógeno del grupo -NH-CO-R_3 un resto que tiene la siguiente fórmula (A):



(A)

en la que R_6 y R_7 puede formar un cicloalquilo, preferiblemente un ciclohexilo;

- R_4 representa un radical seleccionado del grupo

- un anillo de 5-14 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, preferiblemente un ciclohexilo, un arilo, preferiblemente un fenilo, un heteroarilo, preferiblemente un piridinilo, un pirimidinilo, un tiazolilo, un arilheterocicloalquilo fusionado, preferiblemente un benzodioxol o un isobenzofurano, y un arilcicloalquilo condensado, preferiblemente un indano,
- un alquil(C1-C6)cicloalquilo, preferiblemente un metilciclohexilo, y un alquil(C1-C6)arilo, preferiblemente un metilfenilo,

estando dichos radicales opcionalmente sustituidos con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

- un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, un etilo, un isopropilo o un terc-butilo, o un alcoxi (C_1-C_6), preferiblemente un metoxi,

- opcionalmente sustituido con al menos un OH, un halógeno, preferiblemente un cloro o un flúor,

-un halógeno, preferiblemente un cloro o un flúor, -CN,

- un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un arilo, preferiblemente un fenilo, y un heterocicloalquilo, preferiblemente una morfolina,

- -C(O)R, -C(O)$_2$R o -S(O$_2$)R, siendo R H o un metilo, ; y

- R_5 representa un H o un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo; o

R_4 y R_5 pueden formar juntos un pirazinilo, opcionalmente sustituido con al menos un 4-cloro-fenilo.

En otra realización preferida, los compuestos para su uso como fármaco antiviral se seleccionan del grupo que consiste en:

- Compuesto 1. Ácido 2-[[3-[(3,4-dimetilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 2. Ácido 2-[[3-[(6-cloro-3-piridil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 3. Ácido 2-[[3-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 4. Ácido 2-[[3-[(4-fluorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 5. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)metilcarbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 6. Ácido 2-[[3-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 7. Ácido 2-[[3-[(4-cloro-2-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 8. Ácido 2-[[3-[(trans-4-metoxiciclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 9. Ácido 2-[[3-[[4-(2-hidroxietil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 10. Ácido 2-[[3-[(4-fenilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 11. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)metilcarbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 12. Ácido 2-[[3-[(3-acetilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 13. Ácido 2-[[3-[(4-cloro-3-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 14. Ácido 2-[[3-[(3-cloro-4-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 15. Ácido 2-[[3-[(4-morfolinofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 16. Ácido 2-[[3-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 17. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 18. Ácido 2-[[3-[(4,4-difluorociclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 19. Ácido 2-[[3-[[4-(hidroximetil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 20. Ácido 2-[[3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 21. Ácido 2-[[3-[(4-terc-butilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 22. Ácido 2-[[3-(pentilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 23. Ácido 2-[[3-(indan-1-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 24. Ácido 2-[[3-(ciclohexilmetilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 25. Ácido 2-[[3-[(4-isopropilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 26. Ácido 2-[[3-[(5-cloropirazin-2-il)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 27. Ácido 2-[[3-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 28. Ácido 2-[[3-[(4-cianofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 29. Ácido 2-[[3-[(5-clorotiazol-2-il)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 30. Ácido 2-[[3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 31. Ácido 2-[[3-[(4-metilsulfonilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 32. Ácido 2-[[3-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 33. Ácido 2-[[3-[(5-metil-3-piridil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 34. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)-metil-carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 35. Ácido 2-[[3-[(4-metilciclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 36. Ácido 2-[[3-[4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 37. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 38. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 39. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4-metil-4,6-dihidrotieno[2,3-c]furan-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 40 (. Ácido 2-[[4-[(4-clorofenil)carbamoil]-2,3-dihidrotieno[2,3-b]tiofen-5-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 41. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]benzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 42. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]tieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 43. Ácido 4-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]amino]-4-oxo-but-2-enoico (Referencia);

- Compuesto 44. Ejemplo n.º 44. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]benzoico;

- Compuesto 45. Ácido 2-[1-[2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]amino]-2-oxo-etilo]ciclopentil]acético (Referencia);

- Compuesto 46. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclopentanocarboxílico;

- Compuesto 47. Ácido 5-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]amino]-3,3-dimetil-5-oxo-pentanoico (referencia);

- Compuesto 48. Ácido 6-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohex-3-en-1-carboxílico;

- Compuesto 49. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-trans-carboxílico;

- Compuesto 50. Ácido 4-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]amino]-4-oxo-butanoico (Referencia);

- Compuesto 51. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]-7-oxabiciclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico;

- Compuesto 52. N-(4-clorofenil)-2-(ciclohexanocarbonilamino)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 53. N-(4-clorofenil)-2-[(3-oxociclohexanocarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 54. N-(4-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 55. N2-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]ciclohexano-1,2-dicarboxamida;

- Compuesto 56. N-(4-clorofenil)-2-[[2-(hidroximetil)ciclohexanocarbonil]amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 57. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico;

- Compuesto 58. Ácido 2-[[3-(*m*-tolilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 59. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4-etil-5-metil-2-tienil]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 60. Ácido 6-[[3-(*p*-tolilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohex-3-en-1-carboxílico;

- Compuesto 61. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico;

- Compuesto 62. 2-Benzamido-N-(*m*-tolil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida;

- Compuesto 63. Ácido 2-[[3-(bencilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 64. Ácido 2-[[3-[(3-metoxifenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 65. Ácido 2-[[3-(ciclohexilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 66. Ácido 2-[[3-(*p*-tolilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 67. Ácido 2-[[3-(*o*-tolilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 68. Ácido 6-[[3-(*m*-tolilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohex-3-en-1-carboxílico;

- Compuesto 69. Ácido 2-[[3-(*m*-tolilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 70. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)carbamoil]-4-etil-5-metil-2-tienil]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 71. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-2-tienil]carbamoil]biciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

- Compuesto 72. Ácido 2-[[5-isopropil-3-(fenilcarbamoil)-2-tienil]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 73. Ácido 2-[[4-etil-5-metil-3-(fenilcarbamoil)-2-tienil]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 74. Ácido 2-[[3-(fenilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 75. N-(4-clorofenil)-2-[[2-(2-metilimidazol-1-il)acetil]amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 76. Ácido 2-[[3-[(4-metoxifenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 77. Ácido 2-[[3-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 78. N-(4-clorofenil)-2-[(2-pirazin-2-ilacetil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 79. Ácido 2-[[6-terc-butil-3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 80. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-1-sulfamoil-piperidina-2-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 81. N-(4-clorofenil)-2-[(2-tetrahidropiran-4-ilacetil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 82. N3-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]morfolin-3,4-dicarboxamida;

- Compuesto 83. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-1-sulfamoil-piperidina-3-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 84. 1-Acetil-N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]azetidina-2-carboxamida;

- Compuesto 85. N-(4-clorofenil)-2-[[(1S,2R)-2-(metanosulfonamido)ciclohexanocarbonil]amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 86. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-4-metilsulfonil-morfolina-2-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 87. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-4-sulfamoil-morfolina-2-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 88. N1-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]-tiofen-2-il]-N2-metoxiciclohexano-1,2-dicarboxamida;

- Compuesto 89. Ácido 1-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]piperidin-2-carboxílico;

- Compuesto 90. N-(4-clorofenil)-2-[[2-(hidroxicarbamoil)ciclohexanocarbonil]amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida;

- Compuesto 91. Ácido 2-[[6-terc-butoxicarbonil-3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 92. N3-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]piperidina-1,3-dicarboxamida (Referencia);

- Compuesto 93. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-4-metilsulfonil-morfolina-3-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 94. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]oxetano-3-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 95. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-1-metilsulfonil-piperidina-3-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 96. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]azetidina-2-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 97. Ácido 4-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico, isómero A (Referencia);

- Compuesto 98. Ácido 4-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico, isómero B (Referencia);

- Compuesto 99. Ácido 3-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Referencia);

- Compuesto 100. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-1-metilsulfonil-piperidina-2-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 101. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-2-oxo-piperidina-4-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 102. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-1-sulfamoil-azetidina-2-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 103. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]morfolin-3-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 104. Ácido 4-(6-*terc*-butil-3-(*m*-tolilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-ilamino)-4-oxobutanoico; y

- Compuesto 105. Ácido 4-(6-*terc*-butil-3-(4-metoxifenilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-ilamino)-4-oxobutanoico.

En otra realización más preferida, los compuestos para su uso como fármaco antiviral se seleccionan del grupo que consiste en:

- Compuesto 1. Ácido 2-[[3-[(3,4-dimetilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 6. Ácido 2-[[3-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 10. Ácido 2-[[3-[(4-fenilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 11. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)metilcarbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 13. Ácido 2-[[3-[(4-cloro-3-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 14. Ácido 2-[[3-[(3-cloro-4-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 17. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 20. Ácido 2-[[3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-

il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 21. Ácido 2-[[3-[(4-terc-butilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 23. Ácido 2-[[3-(indan-1-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 25. Ácido 2-[[3-[(4-isopropilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 29. Ácido 2-[[3-[(5-clorotiazol-2-il)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 38. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 40. Ácido 2-[[4-[(4-clorofenil)carbamoil]-2,3-dihidrotieno[2,3-b]tiofen-5-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 41. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]benzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 42. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]tieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 45. Ácido 2-[1-[2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]amino]-2-oxo-etil]ciclopentil]acético (Referencia);

- Compuesto 54. N-(4-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 57. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico;

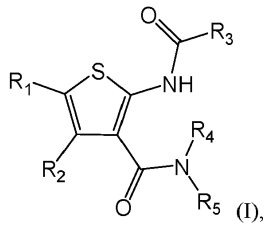
- Compuesto 61. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico;

- Compuesto 72. Ácido 2-[[5-isopropil-3-(fenilcarbamoil)-2-tienil]carbamoil]ciclohexanocarboxílico; y

- Compuesto 77. Ácido 2-[[3-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico.

Nuevos Compuestos

Los autores de la invención también han descrito nuevos compuestos y sus sales farmacéuticas de fórmula (I):



(I),

en la que:

- R_1 y R_2 forman juntos un anillo de 5-7 miembros, saturado o insaturado,
  - dicho anillo de 5-7 miembros comprende uno o más heteroátomos elegidos entre:
    - N, opcionalmente sustituido con un radical seleccionado del grupo que consiste en
      . un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), un alquinilo (C_2-C_6),
      . un anillo de 5 a 10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo,
      . un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo) o alquil(C_1-C_6)heteroarilo, y
      . un CO-alquilo(C_1-C_6), un CO_2-alquilo(C_1-C_6), un CO-alquil(C_1-C_6)arilo, un CO-arilo, un CO-

heteroarilo, un SO_2-arilo, o un SO_2-heteroarilo,

dicho radical está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6),

- O, y

- S, y

- dicho anillo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con:

  - un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), un alquinilo (C_2-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno o -OH,

  - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo,

  - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo), o alquil(C_1-C_6)heteroarilo,

  - un halógeno, -CN o $-NO_2$,

  - -C(O)R, $-C(O)_2R$, -C(O)NRR', -CONHOR, $-CONHSO_2R$, -NRR', -N(R)C(O)R', -N(R)NR'R", $-N(R)C(O)_2R'$, -N(R)C(O)NR'R", - $N(R)S(O)_2R'$, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O_2)R$, -S(O)NRR', o $-S(O)_2NRR'$, siendo R, R' y R" independientemente H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquil(C_1-C_6)cicloalquilo, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo), alquil(C_1-C_6)heteroarilo, o R y R' o R' y R" pueden formar un anillo de 5-7 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos, dicho anillo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6);

- R_3 representa:

  - un radical seleccionado del grupo que consiste en:

    - un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), un alquinilo (C_2-C_6),

    - un anillo de 4-10 o 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un cicloalcanonilo, un heterocicloalcanonilo, un arilo, un heterocicloalquilo, un heteroarilo y un carbociclilo o heterociclilo con puente de 5-10 miembros, y

    - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo y alquil(C_1-C_6)heteroarilo,

    estando dichos radicales opcionalmente sustituidos con

    - un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente flúor,

    - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un espironocicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, o

    - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo, o alquil(C_1-C_6)heteroarilo; y

  dicho radical opcionalmente sustituido estando opcionalmente sustituido con al menos un grupo (A) seleccionado del grupo que consiste en:

  - -C(O)R, $-C(O)_2R$, -C(O)NRR', -CONHOR, $-CONHSO_2R$, -NRR', -N(R)C(O)R', -N(R)NR'R", $-N(R)C(O)_2R'$, -N(R)C(O)NR'R", $-N(R)S(O)_2R'$, -R-OH, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O_2)R$, -S(O)NRR', $-S(O)_2NRR'$, R, R' y R" son tal como se definió anteriormente, y un tetrazolilo;

  - una unidad -X-Y, en la que:

    - X es O o NH, y

    - Y se selecciona del radical que consiste en:

      - un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), un alquinilo (C_2-C_6),

      - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un

cicloalquilo, un cicloalcanonilo, un arilo, un heterocicloalquilo, un heteroarilo y un carbociclilo o heterociclilo con puente de 5-10 miembros, y

- un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo, alquil(C_1-C_6)heteroarilo,

estando dichos radicales opcionalmente sustituidos con:

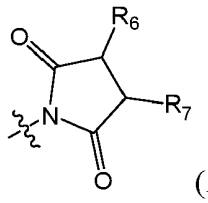
- un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6),

- un anillo de 5 a 10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un espironocicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo,

- un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo o alquil(C_1-C_6)heteroarilo, y

dicho radical opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con al menos un grupo (A) como se definió anteriormente; o

- R_3 puede formar con el átomo de nitrógeno del grupo -NH-CO-R_3 un resto que tiene la siguiente fórmula (A):



(A)

en la que R_6 y R_7 representan independientemente H, o un alquilo (C_1-C_6) o R_6 y R_7 pueden formar un anillo de 5-10 miembros saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, estando dicho anillo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6);

- R_4 representa un radical seleccionado del grupo
  - un anillo de 5-14 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un arilheterocicloalquilo condensado y un arilcicloalquilo condensado,
  - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo, un alquil(C_1-C_6)arilo, un alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo y un alquil(C_1-C_6)heteroarilo, y
  - un alquilo (C_1-C_6),

  estando dichos radicales opcionalmente sustituidos con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

  - un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un OH, un halógeno o un -NRR', R, R' y R" son tal como se definió anteriormente,

  - un halógeno, -CN o -NO_2,

  - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un OH, un halógeno, un alquilo (C_1-C_6), un alquiloxi (C_1-C_6) o un -NRR', R, R' y R" son tal como se definió anteriormente,

  - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo o alquil(C_1-C_6) heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6),

  - -C(O)R, -$C(O)_2$R, -C(O)NRR', -CONHOR, -$CONHSO_2$R, -NRR', -N(R)C(O)R', -N(R)NR'R", -N(R)$C(O)_2$R', -N(R)C(O)NR'R", -N(R)$S(O)_2$R', -OR, -SR, -S(O)R, -$S(O_2)$R, -S(O)NRR', o -$S(O)_2$NRR', R, R' y R" son tal se definió anteriormente; y

- R_5 representa H, un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6) o un alquinilo (C_2-C_6); o

R_4 y R_5 pueden formar juntos un anillo de 5-14 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos, dicho anillo de 5-14 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo

(C_1-C_6), alquiloxi (C_1-C_6), cicloalquilo o un anillo de 5-10 miembros seleccionado del grupo de un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6).

En una realización particular, los nuevos compuestos como tales son de fórmula (I) en la que:

- R_1 y R_2 forman juntos un anillo de 5-7 miembros, saturado o insaturado,
  - dicho anillo de 5-7 miembros comprende uno o más heteroátomos elegidos entre:

    - O, y

    - S, y
  - dicho anillo de 5-7 miembros se sustituye opcionalmente por:

    - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo;
- R_3 representa:
  - un radical seleccionado del grupo que consiste en:
    - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un etilo o un propilo opcionalmente sustituido con un dimetilo o un espironociclopentilo, y un alquenilo (C_2-C_6), preferiblemente un etileno,
    - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en:

      - un ciclopentilo o un ciclohexilo,

      - una ciclohexanona,

      - un fenilo, y

      - un biciclo[2,2,2]octano y un 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano, y
    - un alquil(C_1-C_6)heteroarilo saturado o insaturado, preferiblemente metilimidazol opcionalmente sustituido con un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo,

    estando dichos radicales opcionalmente sustituidos con al menos un grupo (A) seleccionado del grupo que consiste en un -$C(O)_2$R siendo R H y -R-OH siendo R un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metileno.
- R_4 representa un radical seleccionado del grupo que consiste en:
  - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en:
    - un cicloalquilo, preferiblemente un ciclohexilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

      - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno o un hidroxi,

      - un alcoxi (C_1-C_6), preferiblemente un metoxi, y

      - un halógeno, preferiblemente un flúor,

      - un ciano,

      - un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, un arilo o un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6),

      - -C(O)R o -$S(O_2)$R siendo R un alquilo (C_1-C_6),
    - un arilo, preferiblemente un fenilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

      - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, un etilo, un isopropilo, un terc-butilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un flúor o un hidroxi,

      - un alcoxi (C_1-C_6), preferiblemente un metoxi, opcionalmente sustituido con al menos un flúor,

      - un halógeno, preferiblemente un flúor o un cloro,

- un ciano,

- un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, preferiblemente una morfolina, un arilo, preferiblemente un fenilo o un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alquiloxi (C_1-C_6),

- -C(O)R o -S(O_2)R siendo R un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo,

- un heteroarilo, preferiblemente una piridina, una pirazina o un tiazol, opcionalmente sustituido con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

  - un halógeno, preferiblemente un cloro,

  - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un flúor, o un hidroxi,

  - un ciano,

  - un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, un arilo o un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6), y

  - -C(O)R o -S(O_2)R siendo R un alquilo (C_1-C_6),

- un arilheterocicloalquilo condensado, preferiblemente un benzodioxol o un isobenzofurano, y

- un arilcicloalquilo condensado, preferiblemente un indano, y

- un radical seleccionado del grupo que consiste en:

  - alquil(C_1-C_6)cicloalquilo, preferiblemente un metilciclohexilo, y

  - un alquil(C_1-C_6)arilo, preferiblemente un metilfenilo,

  dicho radical está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un cloro, un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; y

- un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un pentilo; y

➢ R_5 representa H.

En una realización preferida, los nuevos compuestos como tales son de fórmula (I) en la que:

➢ R_1 y R_2 forman juntos un anillo de 5-7 miembros, saturado o insaturado,

- dicho anillo de 5-7 miembros comprende uno o más heteroátomos elegidos entre:

  - O, y

  - S, y

- dicho anillo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con:

  - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo;

➢ R_3 representa un ciclohexilo, sustituido con al menos un grupo (A) que es -C($O)_2$R siendo R H,

➢ R_4 representa un fenilo, sustituido con al menos un grupo (B) que es un halógeno, preferiblemente un cloro; y

➢ R_5 representa H.

En otra realización preferida, R_1 y R_2 forman juntos un tetrahidro-2H-pirano, un tetrahidrofurano opcionalmente sustituido con un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, un tetrahidrotiofeno, un tiofeno o un fenilo.

En otra realización preferida, R_3 representa un cicloalquilo, preferiblemente un ciclohexilo, sustituido con al menos un grupo (A), preferiblemente -C($O)_2$R siendo R H, dicho al menos un grupo (A) está en la posición vecinal con respecto al CO del grupo -NH-CO-R_3.

En una realización más preferida, los nuevos compuestos como tales se seleccionan del grupo que consiste en:

- Compuesto 37. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 38. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 39. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4-metil-4,6-dihidrotieno[2,3-c]furan-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 40. Ácido 2-[[4-[(4-clorofenil)carbamoil]-2,3-dihidrotieno[2,3-b]tiofen-5-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico; y

- Compuesto 42. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]tieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico; y

- Compuesto 99. Ácido 3-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Referencia).

Los autores de la invención también han proporcionado nuevos compuestos y las sales farmacéuticas de los mismos seleccionados del grupo que consiste en:

- Compuesto 1. Ácido 2-[[3-[(3,4-dimetilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 2. Ácido 2-[[3-[(6-cloro-3-piridil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 3. Ácido 2-[[3-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 4. Ácido 2-[[3-[(4-fluorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 5. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)metilcarbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 6. Ácido 2-[[3-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 7. Ácido 2-[[3-[(4-cloro-2-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 8. Ácido 2-[[3-[(trans-4-metoxiciclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 9. Ácido 2-[[3-[[4-(2-hidroxietil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 10. Ácido 2-[[3-[(4-fenilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 11. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)metilcarbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 12. Ácido 2-[[3-[(3-acetilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 13. Ácido 2-[[3-[(4-cloro-3-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 14. Ácido 2-[[3-[(3-cloro-4-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 15. Ácido 2-[[3-[(4-morfolinofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 16. Ácido 2-[[3-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 17. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 18. Ácido 2-[[3-[(4,4-difluorociclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 19. Ácido 2-[[3-[[4-(hidroximetil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 20. Ácido 2-[[3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 21. Ácido 2-[[3-[(4-terc-butilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 22. Ácido 2-[[3-(pentilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 23. Ácido 2-[[3-(indan-1-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 24. Ácido 2-[[3-(ciclohexilmetilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 25. Ácido 2-[[3-[(4-isopropilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 26. Ácido 2-[[3-[(5-cloropirazin-2-il)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 27. Ácido 2-[[3-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 28. Ácido 2-[[3-[(4-cianofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 29. Ácido 2-[[3-[(5-clorotiazol-2-il)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 30. Ácido 2-[[3-(1,3-Dihidroisobenzofuran-5-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 31. Ácido 2-[[3-[(4-metilsulfonilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 32. Ácido 2-[[3-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 33. Ácido 2-[[3-[(5-metil-3-piridil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 34. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)-metil-carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 35. Ácido 2-[[3-[(4-metilciclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 36. Ácido 2-[[3-[4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 41. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]benzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 44. 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]benzoico;

- Compuesto 45. Ácido 2-[1-[2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]amino]-2-oxo-etil]ciclopentil]acético (Referencia);

- Compuesto 46. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclopentanocarboxílico;

- Compuesto 47. Ácido 5-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]amino]-3,3-dimetil-5-oxo-pentanoico (Referencia);

- Compuesto 49. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-trans-carboxílico;

- Compuesto 51. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]-7-

oxabiciclo[2.2.1]heptano-3 -carboxílico;

- Compuesto 52. N-(4-clorofenil)-2-(ciclohexanocarbonilamino)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 53. N-(4-clorofenil)-2-[(3-oxociclohexanocarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 54. N-(4-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 55. N2-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]ciclohexano-1,2-dicarboxamida;

- Compuesto 56. N-(4-clorofenil)-2-[[2-(hidroximetil)ciclohexanocarbonil]amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Referencia);

- Compuesto 57. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico; y

- Compuesto 61. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico.

Usos terapéuticos de los compuestos

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un nuevo compuesto según la invención. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende además un vehículo o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable. La presente invención se refiere al uso de un nuevo compuesto según la invención como fármaco. La invención también se refiere al uso de un nuevo compuesto según la invención, para la fabricación de un medicamento.

La presente invención se refiere al uso de los compuestos según la invención como un agente antiinfeccioso, preferiblemente como agente antiviral. La invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad infecciosa, preferiblemente una infección viral. La invención se refiere a un compuesto según la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa, preferiblemente una infección viral.

La presente invención se refiere al uso de los compuestos según la invención como un agente antitumoral, preferiblemente un agente citotóxico, un agente proapoptótico o un agente inductor de autofagia. La invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer. La invención se refiere a un compuesto según la invención para su uso en el tratamiento de un cáncer.

La presente invención se refiere al uso de los compuestos según la invención como un agente que induce la autofagia. La invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención para la fabricación de un medicamento para inducir la autofagia. La invención se refiere a un compuesto según la invención para su uso en la inducción de la autofagia. La inducción de autofagia es útil para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, envejecimiento, enfermedades musculares, enfermedades hepáticas y enfermedades metabólicas. La inducción de la autofagia es útil para el tratamiento de una enfermedad asociada con un defecto o una disminución de la autofagia.

La presente invención también se refiere a una composición fitosanitaria que comprende un compuesto según la invención, preferiblemente un nuevo compuesto según la invención. También se refiere al uso de un compuesto según la invención, preferiblemente un nuevo compuesto según la invención, como un agente fitosanitario. De este modo, el compuesto según la invención. Se refiere además a un método para tratar una planta contra la infección, especialmente la infección por un virus, que comprende poner en contacto la planta con una cantidad eficaz de un compuesto según la invención, preferiblemente un nuevo compuesto según la invención.

La invención también se refiere al uso de los compuestos según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad metabólica. La invención se refiere a un compuesto según la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno metabólico.

Agentes antivirales

La presente invención se refiere al uso de un compuesto según la invención como un agente antiviral. La presente invención también se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de infecciones virales, el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones virales.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la presente invención como una herramienta de

investigación, especialmente para estudiar infecciones virales. Se refiere además a un método para bloquear la infección viral en una célula, un tejido o un sujeto.

El agente viral puede ser un virus de ADN o un virus de ARN. El agente viral se puede seleccionar del grupo que consiste en *Alphaviridae, Flaviviridae, Hepadnaviridae, Herpesviridae, Orthomyxoviridae, Papovaviridae, Paramyxoviridae, Picornaviridae, Polyomaviridae, Reoviridae, Retroviridae, Rhabdoviridae* y *Tobamovirus.*

En una realización, el *Alphaviridae* se selecciona del grupo que consiste en virus del bosque de Barmah, virus Middelburg, virus de Ndumu, virus de Bebaru, virus de Chikungunya, virus Mayaro, virus O'nyong'nyong, virus del río Ross, virus del bosque de Semliki, virus Sindbis, virus de Una, virus de la encefalitis equina del este, virus Tonate, virus de la encefalitis equina venezolana, virus Cabassou, virus Everglades, virus Mosso das Pedras, virus Mucambo, virus Parmana, virus Pixuna, virus Rio Negro, virus Trocara, virus Aura, virus Babanki, virus Kyzylagach, virus Ockelbo, virus Whataroa, virus de la enfermedad del sueño, virus de la enfermedad pancreática del salmón, virus del elefante marino del sur y virus de la encefalitis equina occidental; preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en virus del bosque de Barmah, virus de Chikungunya, virus Mayaro, virus O'nyong'nyong, virus del río Ross, virus del bosque de Semliki, virus de Sindbis, virus de Una, virus de la encefalitis equina del este, virus Tonate, virus de la encefalitis equina venezolana y virus de la encefalitis equina occidental.

En una realización, el *Flaviviridae* se selecciona del grupo que consiste en virus del dengue, virus de la hepatitis C, virus de la encefalitis japonesa, virus del Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla, virus del Zika, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus de la enfermedad de la selva de Kyasanur, virus de la encefalitis del valle de Murray y virus de la encefalitis de Saint Louis.

En una realización, el *Hepadnaviridae* se selecciona del grupo que consiste en el virus de la hepatitis B.

En una realización, el *Herpesviridae* se selecciona del grupo que consiste en virus herpes simplex 1 (HSV-1), virus herpes simplex 2 (HSV-2), virus varicela-zóster (VZV), virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), Roseolovirus (HHV-6A y 6B), HHV-7 y herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV).

En una realización, el *Orthomyxoviridae* se selecciona del grupo que consiste en el virus de la gripe A, virus de la gripe B, virus de la gripe C, virus del isa, thogotovirus y quaranjavirus, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en virus de la gripe A y el virus de la gripe B. En una realización, el virus de la gripe A se selecciona de los subtipos que consisten en H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H7N9, H9N2 y H10N7.

En una realización, el *Papovaviridae* se selecciona del grupo que consiste en papilomavirus (HPC) y poliomavirus, especialmente el virus simio 40, poliomavirus de células de Merkel, poliomavirus de Trichodysplasia spinulosa, poliomavirus BK, poliomavirus JC y poliomavirus humano 7.

En una realización, el *Paramixoviridae* se selecciona del grupo que consiste en Rubulavirus, Morbillivirus, Pneumovirus, Metapneumovirus, Avulavirus, Ferlavirus, Henipavirus, Respirovirus, preferiblemente del grupo que consiste en el virus de las paperas, virus del sarampión, virus paragripales humanos (HPIV), especialmente HPIV-1, HPIV- 2, HPIV-3 o HPIV-4, virus respiratorio sincitial (RSV), en particular virus respiratorio sincitial humano (HRSV), virus del moquillo canino, virus del moquillo focino, morbillivirus cetáceo, virus de la enfermedad de Newcastle, virus de la peste bovina, Hendra birus y virus Nipah;

En una realización, el *Picornaviridae* se selecciona del grupo que consiste en Aphthovirus, Aquamavirus, Avihepatovirus, Cardiovirus, Cosavirus, Dicipivirus, Enterovirus, Erbovirus, Hepatovirus, Kobuvirus, Megrivirus, Parechovirus, Piscevirus, Salivirus, Sapelovirus, Senecavirus, Techovirus y Tremovirus.

En una realización, el *Retroviridae* se selecciona del grupo formado por *Alpharetrovirus*; especialmente el virus de la leucosis aviar y el virus del sarcoma de Rous; *Betaretrovirus*, especialmente el virus del tumor mamario de ratón; *Gammaretrovirus,* especialmente el virus de la leucemia murina y el virus de la leucemia felina; *Deltaretrovirus,* especialmente el virus de la leucemia bovina y el virus linfotrópico T humano; *Epsilonretrovirus,* especialmente el virus del sarcoma dérmico de Walleye; *Lentivirus,* especialmente el virus de la inmunodeficiencia humana 1 y los virus de la inmunodeficiencia simia y felina; *Spumavirus,* especialmente el virus espumoso de los simios.

En una realización, el *Rabdoviridae* se selecciona del grupo que consiste en vesiculovirus, especialmente virus de estomatitis vesicular, lyssavirus, especialmente virus de la rabia, Ephemerovirus, novirhabdovirus, cytorhabdovirus y nucleorhabdovirus.

En una realización preferida, el agente viral según la invención se selecciona del grupo que consiste en *Herpesviridae* tal como *Virus varicela-zóster* (VZV), virus de Epstein-Barr (EB), virus herpes simplex de tipo 1 (HSV-1), herpesvirus del sarcoma de Kaposi (KSHV), virus murino γ-HV68 (γ-MHV68) o citomegalovirus humano (HCMV); *Hepadnaviridae* tales como el virus de la hepatitis B (HBV); *Papovaviridae* tales como el virus del papiloma humano tipo 16 (HPV16); *Parvoviridae* tales como parvovirus humano B19; *Poliomaviridae* tal como el virus simio 40; *Retroviridae* tal como tiene el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1), o el virus de la inmunodeficiencia de los simios tipo 1 (SIV 1); *Orthomyxoviridae* tal como el virus de la gripe A; *Flaviviridae* tal como el virus del dengue o el virus de la hepatitis C;

Picornaviridae tales como poliovirus, coxsakievirus B3 (CVB3) o coxsakievirus B4 (CVB4); *Reoviridae* tales como rotavirus; *Alphaviridae* tales como el virus Sindbis; *Tobamovirus* tales como el virus del mosaico del tabaco; *Rabdoviridae* tal como el virus de la estomatitis vesicular. Más preferiblemente, el agente viral según la invención es un virus de la gripe. Todavía preferiblemente, el agente viral según la invención es un virus de la gripe A o B, incluso más preferiblemente un virus de la gripe A.

En una realización preferida, el agente viral según la invención es un virus que modula la autofagia como parte de su ciclo de vida, preferiblemente un virus que inhibe la autofagia como parte de su ciclo de vida.

En otra realización preferida, el agente viral según la invención presenta una resistencia antiviral a los fármacos antivirales clásicos. Las expresiones "resistencia antiviral", "resistencia al agente antiviral" o "resistencia al fármaco antiviral", como se usan en el presente documento, son equivalentes y se refieren a la capacidad de los virus para resistir los efectos de un agente antiviral usado previamente para tratarlos. La resistencia antiviral se puede definir por una menor susceptibilidad a un fármaco a través de una respuesta al tratamiento mínimamente efectiva o completamente ineficaz para prevenir enfermedades asociadas a un virus en particular.

Agentes inductores de autofagia

Los compuestos de la presente invención pueden inducir la autofagia. Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención como agente inductor de autofagia. La presente invención también se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso para aumentar o promover la autofagia, el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para aumentar o promover la autofagia.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la presente invención como herramienta de investigación, especialmente para estudiar la autofagia. Se relaciona además con un método para aumentar o promover la autofagia en una célula, un tejido o un sujeto.

Los defectos en la autofagia se han relacionado con una amplia gama de enfermedades médicas que incluyen el cáncer, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, envejecimiento, enfermedades musculares, enfermedades hepáticas y enfermedades metabólicas (Levine et al, 2015, *J Clin Invest*, 125, 14-24). Por lo tanto, un agente inductor de autofagia puede prevenir o tratar estas afecciones clínicas.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la autofagia, especialmente el defecto o disminución de la autofagia. También se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno asociado con la autofagia, especialmente el defecto o la disminución de la autofagia.

En un aspecto, la enfermedad o trastorno asociado con la autofagia, especialmente el defecto o disminución de la autofagia, es una enfermedad o trastorno que se puede prevenir, reducir o tratar aumentando la autofagia, especialmente con un agente inductor de autofagia. Por ejemplo, la enfermedad o trastorno asociado con la autofagia puede ser cáncer, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades hepáticas, envejecimiento, enfermedades musculares o enfermedades metabólicas.

En un aspecto, el cáncer puede ser un tumor sólido o un cáncer hematopoyético. Por ejemplo, el cáncer se puede seleccionar del grupo que consiste en cáncer de huesos, cáncer gastrointestinal, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer de orofaringe, cáncer de laringe, carcinoma de glándulas salivales, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de piel, cáncer de células escamosas, melanoma, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, carcinoma de endometrio, cáncer de vulva, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer del sistema endocrino, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón, glioblastoma y varios tipos de cánceres del sistema nervioso central, linfoma y leucemia. En una realización preferida, el cáncer es un cáncer de mama, en particular un cáncer de mama triple negativo, cáncer de próstata y cáncer de ovario.

En este aspecto, el compuesto de la presente invención puede combinarse con radioterapia, inmunoterapia, hormonoterapia o quimioterapia, todas ellas bien conocidas por el experto en la materia.

En un aspecto, las enfermedades infecciosas pueden seleccionarse del grupo que consiste en una infección bacteriana, en particular infecciones bacterianas intracelulares e infecciones micobacterianas, una infección fúngica y una infección viral, en particular una infección viral crónica.

En un aspecto, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en leucodistrofia suprarrenal, enfermedad de Alexander, enfermedad de Alper, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia telangiectasia, enfermedad de Batten, encefalopatía espongiforme bovina, enfermedad de Canavan, parálisis cerebral, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, insomnio familiar fatal, degeneración del lóbulo frontotemporal, enfermedad de Huntington, demencia asociada al VIH, enfermedad de Kennedy, enfermedad de Krabbe,

demencia con cuerpos de Lewy, neuroborreliosis, enfermedad de Machado-Joseph, atrofia multisistémica, esclerosis múltiple, narcolepsia, enfermedad de Niemann Pick, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad de Pick, esclerosis lateral primaria, enfermedades priónicas, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Refsum, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schilder, degeneración combinada subaguda de la médula espinal secundaria a anemia perniciosa, enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten, ataxia espinocerebelosa, atrofia muscular espinal, enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski, Tabes dorsal y encefalopatía tóxica. En un aspecto particular, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

En un aspecto, la enfermedad muscular puede seleccionarse del grupo que consiste en miocardiopatía, enfermedad de Pompe, distrofia muscular y distrofia miotónica.

En un aspecto, la enfermedad o trastorno inflamatorio puede seleccionarse del grupo que consiste en enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lupus eritematoso sistémico, fibrosis quística, psoriasis, artritis infecciosa y esclerosis múltiple.

En un aspecto, la enfermedad o trastorno metabólico puede seleccionarse del grupo que consiste en diabetes, en particular diabetes tipo I o diabetes tipo II, aterosclerosis, obesidad, neuropatías diabéticas, enfermedades de almacenamiento lisosomal, resistencia severa a la insulina, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, síndrome de Rabson-Mendenhall, leprechaunismo, diabetes lipoatrófica, insuficiencia renal aguda y crónica, insuficiencia renal crónica terminal, glomerulonefritis, nefritis intersticial, pielonefritis, glomeruloesclerosis y diabetes lipoatrófica, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), intolerancia a la glucosa, lipodistrofia, cardiopatía coronaria, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, hipoglucemia, hiperglucemia, disfunción de las células beta o hiperinsulinemia, síndrome de Wolfram, síndrome de ovario poliquístico, deficiencia de piruvato deshidrogenasa, osteodistrofia hereditaria de Albright, cistinosis, intolerancia a la fructosa, síndrome de Walker-Warburg, hipobetalipoproteinemia, síndrome de Alström y cirrosis.

En otro aspecto, la enfermedad o trastorno metabólico puede seleccionarse del grupo que consiste en deficiencia de activador/gangliosidosis GM2, alfa-manosidosis, aspartilglucoaminuria, enfermedad por almacenamiento de éster de colesterilo, deficiencia crónica de hexosaminidasa A, cistinosis, enfermedad de Danon, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, fucosidosis, galactosialidosis, enfermedad de Gaucher (tipos I, II y III), ganliosidosis GM1, que incluye infantil, infantil tardía/juvenil y adulta/crónica), síndrome de Hunter (MPS II), mucolipidosis II, enfermedad infantil de almacenamiento de ácido siálico libre (ISSD), deficiencia de hexosaminidasa A juvenil, enfermedad de Krabbe, deficiencia de lipasa ácida lisosomal, leucodistrofia metacromática, síndrome de Hurler, síndrome de Scheie, síndrome de Hurler-Scheie, síndrome de Sanfilippo, Morquio Tipo A y B, Maroteaux-Lamy, síndrome de Sly, mucolipidosis, deficiencia múltiple de sulfatos, enfermedad de Niemann-Pick, lipofuscinosis ceroides neuronales, enfermedad CLN6, enfermedad de Jansky-Bielschowsky, picnodisostosis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schindler enfermedad de Tay-Sachs o Wolman.

La enfermedad o trastorno asociado con la autofagia puede ser una enfermedad inflamatoria crónica, un síndrome metabólico, un trastorno metabólico asociado a inflamación, una enfermedad hepática, una enfermedad renal, una enfermedad cardiovascular, una degeneración y atrofia muscular, síntomas de envejecimiento (incluida la mejora o el retraso en el inicio o gravedad o frecuencia de los síntomas relacionados con el envejecimiento y afecciones crónicas que incluyen atrofia muscular, fragilidad, trastornos metabólicos, inflamación de bajo grado, aterosclerosis y afecciones asociadas tales como manifestaciones cardíacas y neurológicas, tanto centrales como periféricas, incluido accidente cerebrovascular, demencia y formas esporádicas de la enfermedad de Alzheimer, estados precancerosos y afecciones psiquiátricas que incluyen depresión), lesión de la médula espinal, enfermedades infecciosas y enfermedades del desarrollo.

Agentes inductores de apoptosis

Los compuestos de la presente invención pueden inducir apoptosis. Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención como agente inductor de la apoptosis.

La presente invención también se refiere a un compuesto de la presente invención para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la apoptosis. También se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno asociado con la apoptosis.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la presente invención como herramienta de investigación, especialmente para estudiar la apoptosis. Se refiere además a un método para aumentar o promover la apoptosis en una célula, un tejido o un sujeto.

En un aspecto, la enfermedad o trastorno asociado con la apoptosis es una enfermedad o trastorno que se puede prevenir, reducir o tratar aumentando la apoptosis, especialmente con un agente inductor de la apoptosis. Por ejemplo, la enfermedad o trastorno asociado con la apoptosis es el cáncer. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar el cáncer.

En un aspecto particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención como fármaco antitumoral. También se refiere a un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento del cáncer. Se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Preferiblemente, el cáncer es como se describió anteriormente para la parte de autofagia.

Composición farmacéutica

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, preferiblemente un nuevo compuesto de la presente invención. La composición comprende además al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización particular, la composición farmacéutica según la invención comprende además al menos otro principio activo, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en un agente antiviral, un agente anticanceroso, un agente antiapoptótico, un agente antiautofagia, un agente inductor de autofagia, un antibiótico, un agente antiparasitario, un agente antifúngico o una molécula destinada a tratar enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades hepáticas, envejecimiento, enfermedades musculares o enfermedades metabólicas. Preferiblemente, el otro principio activo es un agente antiviral. Más preferiblemente, el otro principio activo es un agente antiviral contra un virus de la gripe, preferiblemente un virus de la gripe A.

En una realización particular, la composición farmacéutica según la invención comprende además un agente antiviral, por ejemplo y de manera no exhaustiva, un agente seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de neuraminidasa, inhibidores de M2, inhibidores de ARN polimerasa, interferones (moduladores del sistema inmunitario interferón alfa-2a e interferón alfa-2a PEGilado (Pegasys) e interferón alfa-2b (ViraferonPeg o IntronA), vacuna antiviral, polipéptidos antigénicos o anticuerpos neutralizantes dirigidos a un polipéptido antigénico viral.

La invención también se refiere a la composición farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad. La invención también se refiere al uso de una composición farmacéutica según la invención para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un sujeto.

Preferiblemente, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, envejecimiento, enfermedades musculares, enfermedades hepáticas y enfermedades metabólicas. En una realización preferida, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer y enfermedades infecciosas, en particular infección viral. En una realización muy específica, la enfermedad es una infección por el virus de la gripe, preferiblemente el virus de la gripe A.

Sujeto, régimen y administración

El sujeto según la invención es un animal, preferiblemente un mamífero, incluso más preferiblemente un ser humano. Sin embargo, el término "sujeto" también puede referirse a animales no humanos, en particular mamíferos tales como perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, ovejas, burros, conejos, hurones, jerbos, hámsteres, chinchillas, ratas, ratones, cobayos y primates no humanos, entre otros, que necesitan tratamiento.

El sujeto humano según la invención puede ser un ser humano en la etapa prenatal, un recién nacido, un niño, un bebé, un adolescente o un adulto, en particular un adulto de al menos 40 años, preferiblemente un adulto de al menos 50 años de edad, aún más preferiblemente un adulto de al menos 60 años, incluso más preferiblemente un adulto de al menos 70 años.

En una realización preferida, se le ha diagnosticado al sujeto una enfermedad. Preferiblemente, se le ha diagnosticado al sujeto una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en infección viral, enfermedades o trastornos asociados con la autofagia, en particular un defecto o disminución de la autofagia, tales como cáncer, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, envejecimiento, enfermedades musculares, enfermedades hepáticas y enfermedades metabólicas, y enfermedades o trastornos asociados con apoptosis tales como el cáncer.

En una realización particular, el sujeto presenta una resistencia antiviral.

Los métodos de diagnóstico de estas enfermedades son bien conocidos por el experto en la materia.

El compuesto según la invención o la composición farmacéutica según la invención se pueden administrar por cualquier vía de administración convencional. En particular, el compuesto o la composición farmacéutica de la invención se puede administrar por vía tópica, enteral, oral, parenteral, intranasal, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intratumoral, subcutánea o intraocular y similares.

En particular, el compuesto según la invención o la composición farmacéutica según la invención se pueden formular para administración tópica, enteral, oral, parenteral, intranasal, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intratumoral, subcutánea o intraocular y similares.

Preferiblemente, el compuesto según la invención o la composición farmacéutica según la invención se administra por la vía de administración enteral o parenteral. Cuando se administra por vía parenteral, el compuesto según la invención o la composición farmacéutica según la invención se administra preferiblemente por la vía de administración intravenosa. Cuando se administra por vía enteral, el compuesto según la invención o la composición farmacéutica según la invención se administra preferiblemente por la vía de administración oral.

La composición farmacéutica que comprende la molécula se formula según la práctica farmacéutica estándar (Lippincott Williams & Wilkins, 2000 y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York) conocido por un experto en la materia.

Para la administración oral, la composición se puede formular en formas farmacéuticas orales convencionales tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires y gotas concentradas. Pueden usarse diluyentes o vehículos sólidos no tóxicos que incluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, magnesio, carbonato y similares. Para comprimidos por compresión, también son necesarios aglutinantes, que son agentes que confieren cualidades cohesivas a los materiales en polvo. Por ejemplo, se pueden usar como aglutinantes almidón, gelatina, azúcares tales como lactosa o dextrosa y gomas naturales o sintéticas. Los disgregantes también son necesarios en las comprimidos para facilitar la fragmentación del comprimido. Los disgregantes incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Además, los comprimidos también incluyen lubricantes y deslizantes para evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies en el procedimiento de fabricación y para mejorar las características de flujo del material en polvo durante la fabricación. Se usa más comúnmente dióxido de silicio coloidal como deslizante y se usan más comúnmente compuestos tales como talco o ácidos esteáricos como lubricantes.

Para la administración transdérmica, la composición se puede formular en forma de pomada, crema o gel y se pueden usar penetrantes o detergentes apropiados para facilitar la penetración, tales como dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y dimetilformamida.

Para la administración por vía transmucosa, se pueden usar pulverizadores nasales, supositorios rectales o vaginales. El compuesto activo se puede incorporar en cualquiera de las bases de supositorios conocidas mediante métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos de dichas bases incluyen manteca de cacao, polietilenglicoles (Carbowax), monoestearato de polietilensorbitán y mezclas de estos con otros materiales compatibles para modificar el punto de fusión o la velocidad de disolución.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden formular para liberar el fármaco activo sustancialmente inmediatamente después de la administración o en cualquier momento o período de tiempo predeterminado después de la administración.

Preferiblemente, el tratamiento con el compuesto según la invención o la composición farmacéutica según la invención comienza no más de un mes, preferiblemente no más de una semana, después del diagnóstico de la enfermedad. En una realización más preferida, el tratamiento comienza el día del diagnóstico.

El compuesto según la invención o la composición farmacéutica según la invención pueden administrarse en dosis única o en dosis múltiples.

Preferiblemente, el tratamiento se administra regularmente, preferiblemente entre cada día y cada mes, más preferiblemente entre cada día y cada dos semanas, más preferiblemente entre cada día y cada semana, incluso más preferiblemente el tratamiento se administra todos los días. En una realización particular, el tratamiento se administra varias veces al día, preferiblemente 2 o 3 veces al día, incluso más preferiblemente 3 veces al día.

La duración del tratamiento con el compuesto según la invención o la composición farmacéutica según la invención está preferiblemente comprendida entre 1 día y 20 semanas, más preferiblemente entre 1 día y 10 semanas, aún más preferiblemente entre 1 día y 4 semanas, incluso más preferiblemente entre 1 día y 2 semanas. En una realización particular, la duración del tratamiento es de aproximadamente 1 semana. Alternativamente, el tratamiento puede durar mientras persista la enfermedad.

La cantidad de compuesto según la invención o de composición farmacéutica según la invención para administrar debe determinarse mediante un procedimiento estándar bien conocido por los expertos en la técnica. Deben tenerse en cuenta los datos fisiológicos del paciente (p. ej., edad, tamaño y peso) y las vías de administración para determinar la dosis adecuada, de modo que se administre al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz.

En una realización preferida, la dosis total de compuesto para cada administración del compuesto según la invención o de la composición farmacéutica según la invención está comprendida entre 0,00001 y 1 g, preferiblemente entre 0,01 y 10 mg.

La forma de las composiciones farmacéuticas, la vía de administración y la dosis de administración del compuesto según la invención, o la composición farmacéutica según la invención pueden ser ajustadas por el experto en la materia según el tipo y la gravedad de la enfermedad y el paciente, en particular su edad, peso, sexo y estado físico general.

Kit y uso de un kit

La presente invención también se refiere al uso combinado de un compuesto de la presente invención con al menos otro principio activo, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en un agente antiviral, un agente anticanceroso, un agente antiapoptótico, un agente antiautofagia, un agente inductor de autofagia, un antibiótico, un agente antiparasitario, un agente antifúngico o una molécula destinada a tratar enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades hepáticas, envejecimiento, enfermedades musculares o enfermedades metabólicas para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer, enfermedades infecciosas, en particular enfermedades virales, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, envejecimiento, enfermedades musculares, enfermedades hepáticas y enfermedades metabólicas.

La presente invención también se refiere a un producto que comprende un compuesto de la presente invención y otro principio activo, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial, en particular para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer, enfermedades infecciosas, en particular enfermedades virales, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, envejecimiento, enfermedades musculares, enfermedades hepáticas y enfermedades metabólicas. Preferiblemente, el otro principio activo se selecciona del grupo que consiste en un agente antiviral, un agente anticanceroso, un agente antiapoptótico, un agente antiautofagia, un agente inductor de autofagia, un antibiótico, un agente antiparasitario, un agente antifúngico o una molécula destinada a tratar enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades hepáticas, envejecimiento, enfermedades musculares o enfermedades metabólicas. Preferiblemente, el otro principio activo es un antiviral.

Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

Todas las referencias citadas en esta solicitud, incluyendo artículos y resúmenes científicos, solicitudes de patentes publicadas, patentes concedidas o cualquier otra referencia, se incorporan íntegramente en el presente documento por referencia, que incluye todos los resultados, tablas, figuras y textos de estas referencias.

Aunque tengan diferentes significados, los términos "que comprende", "que tiene", "que consiste en" y "que contiene" pueden ser sustituidos unos por otros en toda la solicitud.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se describirán en los siguientes ejemplos, que deben considerarse ilustrativos y no limitantes.

Ejemplos

Química

Abreviaturas

AcOH	Ácido acético
Ac.	Acuoso
s a	Singlete ancho
$CDCl_3$	Cloroformo deuterado
Conc.	Concentrado
d	Doblete
DAD	Detector de matriz de diodos
DCM	Diclorometano (cloruro de metileno)
dd	Doblete de dobletes
ddd	Doblete de dobletes de dobletes
DIEA	*N,N*-Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	*N,N*-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Doblete de tripletes
EDCI	Hidrocloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
ESI	Ionización por electropulverización

EtOAc	Acetato de etilo
Et_2O	Éter dietílico
Et_3N	Trietilamina
EtOH	Etanol
g	Gramo(s)
h	Hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
HCl	Ácido clorhídrico
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
i-PrOH	Isopropanol
KOH	Hidróxido de potasio
LC/MS	Cromatografía de líquidos/espectrometría de masas
m	Multiplete
M	Molar
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Alcohol metílico
$MgSO_4$	Sulfato de magnesio
min	Minuto(s)
mmol	Milimoles
MHz	Megahercio
MS	Espectrometría de masas
N	Normal
$NaHCO_3$	Bicarbonato de sodio
NH_4Cl	Cloruro amónico
RMN	Resonancia magnética nuclear
p	*para*
PDA	Matriz de fotodiodos
pH	$-\log[H^+]$
ppm	Partes por millón
q	Cuartete
quin	Quintete
RP-HPLC	Cromatografía líquida de alta presión de fase inversa
R_t	Tiempo de retención
TA	Temperatura ambiente
s	Singlete
t	Triplete
td	Triplete de dobletes
TFA	Ácido trifluoroacético
terc-	Terciario
THF	Tetrahidrofurano

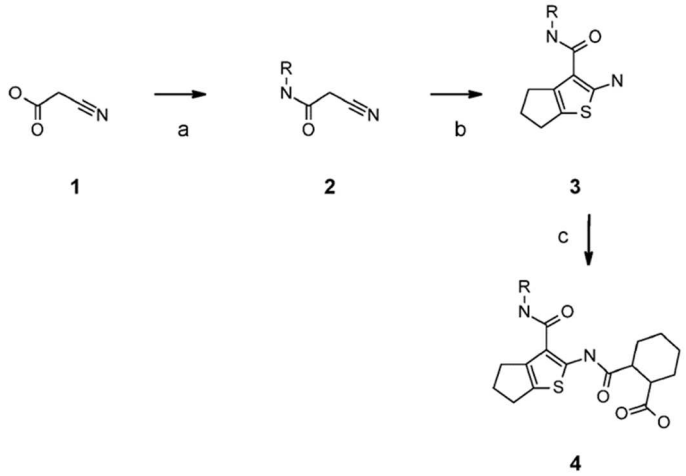
Esquemas sintéticos generales

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando las transformaciones sintéticas ilustradas en los

Esquemas I-VII. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el presente documento, mediante procedimientos de la bibliografía o mediante procedimientos que serían bien conocidos por un experto en la técnica de la química orgánica. A menos que se indique, todas las soluciones acuosas están saturadas.

Los métodos para preparar compuestos de ácido 2-[[3-carbamoil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico de la invención se ilustran en los Esquemas I - II. En el esquema I, etapa a, aminas disponibles comercialmente se hacen reaccionar con ácido cianoacético **1** usando las condiciones descritas en la Preparación n.º 1, etapa A, o por métodos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, *Organic Letters*, 2011, 13(23), 6280-6283) para dar la cianoacetamida **2**. En el Esquema I, etapa b, la cianoacetamida **2** puede sufrir una reacción de 3 componentes (llamada reacción de Gewald como se describe en *Ber*. 1966, 99, 94-100) con azufre y ciclopentanona usando condiciones tales como las descritas en la Preparación n.º 1, etapa B, o por métodos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, *American Journal of Organic Chemistry*, 2012, 2 (2), 32-40) para proporcionar los compuestos basados en 2-aminotiofeno-3-carboxamida **3.** Los 2-aminotiofenos **3** pueden reaccionar con anhídrido cíclico como se describe en el Esquema I, etapa c usando condiciones tales como las descritas en el Ejemplo n.º 1, o por métodos conocidos por un experto en la técnica (*Org. Biomol. Chem*., 2014, 12(12), 1942-1956) para dar derivados del ácido 2-[[3-carbamoil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico **4.**

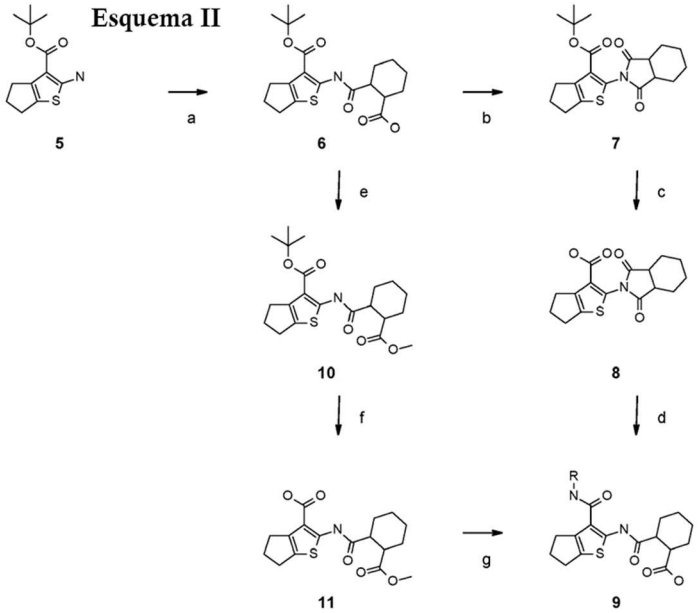
Esquema I



El grupo carboxamida en la posición 3 de los derivados de 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno puede construirse más adelante en la síntesis como se describe en el Esquema II. El compuesto 2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxilato de *terc*-butilo **5** (*Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48(26), 8270-8288) en el Esquema II, etapa a, se puede hacer reaccionar con anhídrido cíclico usando condiciones como las descritas en la preparación n.º 8, o por métodos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, *Org. Biomol. Chem*., 2014, 12(12), 1942-1956) para dar el ácido ciclohexanocarboxílico **6.** La protección intramolecular por formación del derivado de succinimida **7** se puede lograr como se describe en la preparación n.º 9, etapa A, o por métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, 19(17), 4967-4970). La desprotección del éster *terc*-butílico **7** se puede realizar utilizando condiciones como las descritas en Greene, T. W. y Wuts. P. G. M "Protective Groups in Organic Synthesis, 3.ª edición, 1999, Wiley-Interscience". Por lo tanto, el grupo *terc*-butilo se puede eliminar de un ácido carboxílico protegido (Esquema II, etapa c) para producir el ácido carboxílico desprotegido **8** (Preparación n.º 9, etapa B) y el compuesto desprotegido **8** luego se puede hacer reaccionar más (Esquema II, etapa d) para construir el resto de carboxamida como se describe en el Ejemplo n.º 14, o por métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, *Med ChemComm*, 2014, 5(2), 142-146). La liberación del resto ácido carboxílico que pertenece al grupo ciclohexilo se puede lograr durante el tratamiento hidrolítico básico después del acoplamiento de amida que conduce al ácido carboxílico **9** como se describe en el Ejemplo n.º 14 por ejemplo, o por métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, solicitud Int. PCT 2003, WO 2003062241). Alternativamente, la protección de la función ácido carboxílico del resto ciclohexilo puede protegerse mediante un grupo éster metílico (esquema II, etapa e) como se describe en la Preparación n.º 10, etapa A, o por métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2016, 26(3), 965-968) para dar el éster metílico ciclohexanocarboxílico **10.** La desprotección del éster de *terc*-butilo **10** se puede llevar a cabo utilizando condiciones como las descritas en Greene, T. W. y Wuts. P. G. M "Protective Groups in Organic Synthesis, 3.ª edición, 1999, Wiley-Interscience". Por lo tanto, el grupo *terc*-butilo se puede eliminar de un ácido carboxílico protegido (Esquema II, etapa f) para dar el ácido carboxílico desprotegido **11** (Preparación n.º 10, etapa B) y el compuesto desprotegido **11** luego se puede hacer reaccionar más para construir el resto carboxamida (Esquema II, etapa g) que conduce a las amidas como se describe en el ejemplo n.º 22, o por métodos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, *MedChemComm*., 2014, 5(2), 142-146). La liberación del resto ácido carboxílico que pertenece al grupo ciclohexilo se puede lograr durante el tratamiento hidrolítico básico después del acoplamiento de amida que conduce a los ácidos carboxílicos **9** como se describe en el Ejemplo n.º 22 por ejemplo, o por métodos conocidos por un experto en la

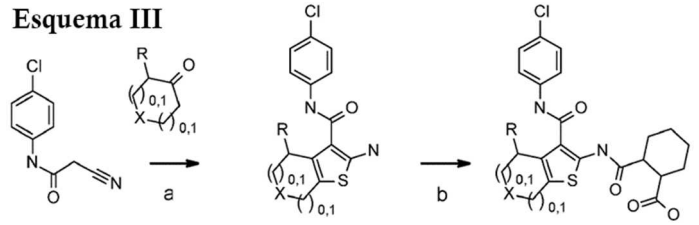
técnica (por ejemplo, *ChemMedChem*., 2011, 6(1), 131-140).

Esquema II



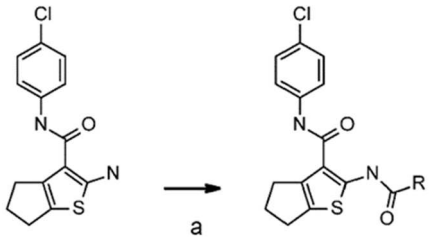
En el Esquema III, etapa a, se hace reaccionar la N-(4-clorofenil)-2-ciano-acetamida con varias cetonas carbocíclicas o heterocíclicas saturadas y azufre en una reacción de 3 componentes usando condiciones tales como las descritas en la preparación n.º 11, por ejemplo, o por métodos conocidos por un experto en la materia (por ejemplo, solicitud Int. PCT 2009, WO 2009009550). Los derivados de 2-aminotiofeno **13** pueden reaccionar con anhídrido cíclico como se describe en el Esquema III, etapa b usando condiciones tales como las descritas en el ejemplo n.º 10, o por métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, *Org. Biomol. Chem*., 2014, 12, 1942-1956) para dar derivados del ácido ciclohexanocarboxílico **14.**

Esquema III



En el Esquema IV, etapa a, la derivatización del 2-amino-N-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida **15** (preparada tal como se describe por *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry* 2003, 13 (2), 185-186) para dar las carboxamidas **16** se puede lograr por reacción con anhídridos usando condiciones tales como las descritas en el Ejemplo n.º 44, por reacciones con cloruros de ácido usando condiciones tales como las descritas en el Ejemplo n.º 51, por reacciones con ácido carboxílico y agentes de acoplamiento tales como los descritos en el Ejemplo n.º 52 o por métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, *International Journal of Chemical Sciences*, 2007, 5(3), 1284-1290).

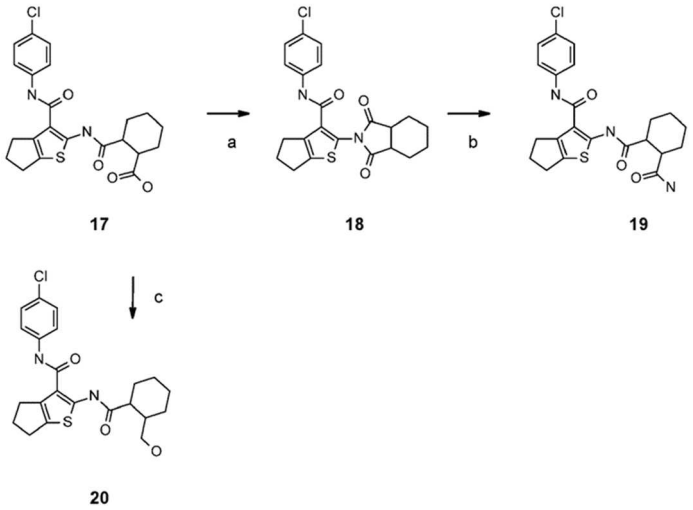
Esquema IV



En el Esquema V, etapa a, la ciclación del ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico **17** (preparado como en el Ejemplo n.º 47) proporciona la succinimida **18** como

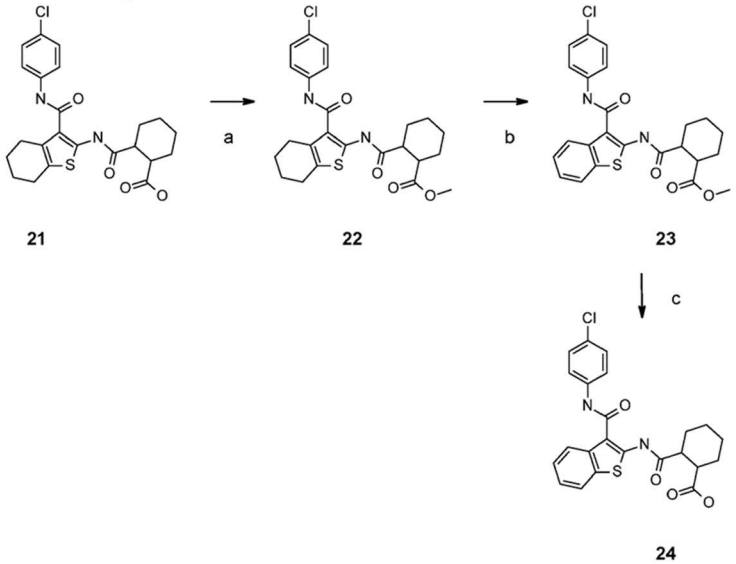
se describe en el Ejemplo n.º 53 o usando métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, 19(17), 4967-4970). La aminolisis de la succinimida **18** a la carboxamida **19** (esquema V, etapa b) se puede lograr usando métodos como los descritos en el ejemplo n.º 54 o usando métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 98, 49-53). Alternativamente, el ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico **17** puede reducirse usando condiciones tales como las descritas en el ejemplo n.º 55 o por métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, 49(3), 1066-1079) para dar el alcohol **20** (Esquema V, etapa c).

Esquema V



En el Esquema VI, la aromatización del ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico **21** (preparado como en el Ejemplo n.º 11) se puede lograr después de la protección del ácido carboxílico por un grupo éster metílico (Esquema VI, etapa a) como se describe en el Ejemplo n.º 56 etapa A, o por métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2016, 26(3), 965-968) para dar éster metílico de ciclohexanocarboxílico **22.** La oxidación del 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno **22** se puede llevar a cabo usando condiciones tales como las descritas en el ejemplo n.º 56 etapa B, o por métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, solicitud Int. PCT 2005, WO 2005044008) para dar el benzotiofeno **23** (Esquema VI, etapa b). La desprotección del éster metílico **23** se puede llevar a cabo utilizando condiciones como las descritas en Greene, T. W. y Wuts. P. G. M " Protective Groups in Organic Synthesis, 3.ª edición, 1999, Wiley-Interscience". Por lo tanto, el grupo éster metílico se puede eliminar de un ácido carboxílico protegido para dar el ácido carboxílico desprotegido **24** usando métodos tales como los descritos en el Ejemplo n.º 56 etapa C (Esquema VI, etapa c) o por métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, ChemMedChem., 2011, 6(1), 131-140).

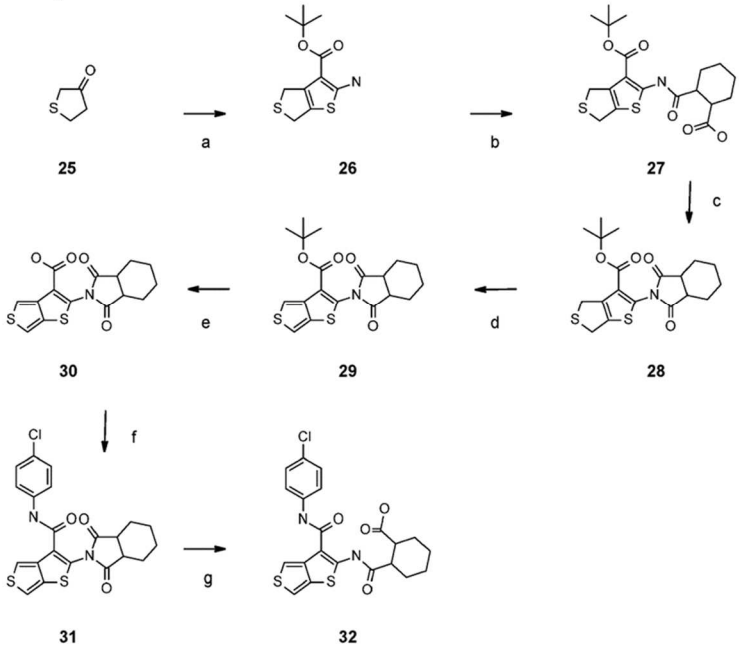
Esquema VI



Los métodos para preparar compuestos de tieno[3,4-b]tiofeno de la invención se ilustran en el esquema VII. En el

esquema VII, etapa a, la formación del sistema heterobicíclico **26** se puede lograr usando una reacción de 3 componentes (llamada reacción de Gewald) con azufre y tetrahidrotiofeno-3-ona **25** usando condiciones como las descritas en el ejemplo n.º 57, etapa A, o por métodos conocidos por un experto en la técnica (solicitud Int. PCT 2008, WO 2008063667) para proporcionar el 4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofeno **26.** La derivatización de la función amina con anhídrido 1,2-ciclohexano-dicarboxílico para dar el ácido carboxílico **27** se puede llevar a cabo usando las condiciones descritas en el ejemplo n.º 57, etapa B por ejemplo, o por métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, 12(12), 1942-1956). En el esquema VII, etapa c, la protección intramolecular por formación del derivado de succinimida **28** puede lograrse como se describe en el Ejemplo n.º 57, etapa C, o por métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, 19(17), 4967-4970). El 4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofeno **28** luego se puede oxidar al tieno[3,4-b]tiofeno **29** usando condiciones como las descritas en el Ejemplo n.º 57, etapa D, o por métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, *Macromolecules*, 2013, 46(22), 8873-8881). La desprotección del éster *terc*-butílico **29** se puede realizar utilizando condiciones tales como las descritas en Greene, T. W. y Wuts. P. G. M "Protective Groups in Organic Synthesis, 3.ª edición, 1999, Wiley-Interscience". Por lo tanto, el grupo *terc*-butilo se puede eliminar de un ácido carboxílico protegido para dar el ácido carboxílico desprotegido **30** (Ejemplo n.º 57, etapa E) y el compuesto desprotegido **30** luego se puede hacer reaccionar más (Esquema VII, etapa f) para construir el resto carboxamida como se describe en el ejemplo n.º 57, etapa F, o por métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, *MedChemComm*, 2014, 5(2), 142-146). En el esquema VII, etapa g, la liberación del resto ácido carboxílico que pertenece al grupo ciclohexilo se puede realizar en la succinimida **31** como se describe en el Ejemplo n.º 57, etapa G, o por métodos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, solicitud Int. PCT 2003, WO 2003062241) proporcionando el ácido carboxílico **32.**

Esquema VII



Métodos analíticos

Los datos analíticos se incluyen dentro de los procedimientos a continuación, en las ilustraciones de los procedimientos generales o en las tablas de ejemplos. A menos que se indique lo contrario, todos los datos de RMN ^{1}H se recogieron en un Bruker DPX 300 MHz equipado con una sonda BB(O)F GRADZ de 5 mm, Bruker AVIII 400 MHz equipado con una sonda BB(O)F GRADZ de 5 mm, Bruker AVIII 500 MHz equipado con una sonda BBI GRADZ de 5 mm, Bruker Avance 400 MHz equipado con sonda QNP de 5 mm o Bruker Avance III de 400 MHz, los instrumentos de sonda BBFO Plus de 5 mm y los desplazamientos químicos se mencionan en partes por millón (ppm). LC/MS se realizó en un instrumento HPLC Agilent serie 1100 con un detector PDA de la serie 1100 acoplado a un espectrómetro de masas Waters ZQ, UPLC Acquity Waters con un detector PDA Acquity y un espectrómetro de masas SQ Acquity, un sistema Shimadzu UFLC-XR acoplado a un espectrómetro de masas LCMS- IT-TOF Acquity UPLC (bomba binaria/detector PDA) acoplado al espectrómetro de masas ZQ de Waters o Acquity i-Class (bomba cuaternaria/detector PDA) acoplado al espectrómetro de masas Quattro Micro. Los datos de LC/MS se refieren a las condiciones de LC/MS utilizando el número de método proporcionado en la Tabla **1.**

Tabla 1. Métodos de análisis de LC/MS

Método	Condiciones
A	Condiciones de análisis de LC/MS: Columna: KINETEX XB-C18 Core-Shell, 30x3 mm, 2,6 µm, Temperatura 45°C, Fase móvil: MeCN (AcOH al 0,1%) en agua (AcOH al 0,1%), de 10% a 100% en 3,15 min; Caudal: 1,4 ml/min; Longitud de onda: 210-260 nm DAD.
B	Condiciones de análisis de LC/MS: Columna: ACQUITY UPLC BEH C18, 50x2,1 mm, 1,7 µm, Temperatura 45°C, Fase móvil: MeCN (AcOH al 0,1%) en agua (AcOH al 0,1%), de 5% a 95% en 2,50 min; Caudal: 0,8 ml/min; Longitud de onda: 210-260 nm DAD.
C	Condiciones de análisis de LC/MS: Columna: XBRIDGE-C18, 50x2,1 mm, 2,6 µm, Temperatura 45°C, Fase móvil: MeCN (HCOOH al 0,05%) en agua (HCOOH al 0,1%), de 5% a 95% en 4,9 min; Caudal: 0,45 ml/min; Longitud de onda: 210-260 nm DAD.
D	Condiciones de análisis de LC/MS: Columna: ACQUITY UPLC BEH C18 1,7 µm, 100 × 2,1 mm, mantenida a 40°C. Fase móvil: MeCN (ácido fórmico al 0,1%) en agua (ácido fórmico al 0,1%), de 5% a 95% en 6 min; Caudal: 0,4 ml/min; Longitud de onda: 200-500 nm DAD. Espectrómetro de masas ZQ.
E	Condiciones de análisis de LC/MS: Columna: ACQUITY UPLC BEH C18 1,7 µm, 100 × 2,1 mm, mantenida a 40°C. Fase móvil: MeCN (ácido fórmico al 0,1%) en agua (ácido fórmico al 0,1%), de 5% a 95% en 6 min; Caudal: 0,4 ml/min; Longitud de onda: 200-500 nm DAD. Espectrómetro de masas Quattro Micro

Métodos de purificación

Para los procedimientos generales, los compuestos intermedios y finales pueden purificarse por cualquier técnica o combinación de técnicas conocidas por un experto en la técnica. Algunos ejemplos que no son limitantes incluyen cromatografía ultrarrápida con una fase sólida (es decir, gel de sílice, alúmina, etc.) y un disolvente (o una combinación de disolventes, es decir, heptano, EtOAc, DCM, MeOH, MeCN, agua, etc.) que eluye los compuestos deseados; purificación por RP-HPLC realizada en un sistema de Waters que incluye una bomba binaria 2525, un espectrómetro de masas ZQ, dos bombas 515, un detector PDA y un inyector automático 2767, administrado por FMassLynX/FractionLynx o el sistema de purificación Agilent Technologies 1260 Infinity y el espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Agilent serie 6120 (véase la Tabla **2** para algunas condiciones no limitativas); recristalización en un disolvente apropiado (es decir, MeOH, EtOH, *i*-PrOH, EtOAc, tolueno, etc.) o una combinación de disolventes (es decir, EtOAc/heptano, EtOAc/MeOH, etc.); precipitación en una combinación de disolventes (es decir, DMF/agua, DMSO/DCM, EtOAc/heptano, etc.); trituración con un disolvente apropiado (es decir, EtOAc, DCM, MeCN, MeOH, EtOH, *i*-PrOH, *n*-PrOH, etc.); extracciones disolviendo un compuesto en un líquido y lavando con un líquido inmiscible apropiado (es decir, DCM/agua, EtOAc/agua, DCM/$NaHCO_3$ saturado, EtOAc/$NaHCO_3$ saturado, DCM/HCl acuoso al 10%, EtOAc/HCl acuoso al 10%, etc.); destilación (es decir, simple, fraccionada, Kugelrohr, etc.). Las descripciones de estas técnicas se pueden encontrar en las siguientes referencias: Gordon, A. J. y Ford, R. A. "The Chemist's Companion", 1972; Palleros, D. R. "Experimental Organic Chemistry", 2000; Además, W. C., Kahn y M. Mitra, A. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923; Yan, B. "Analysis and Purification Methods in Combinatorial Chemistry" 2003; Harwood, L. M., Moody, C. J. y Percy, J. M. " Experimental Organic Chemistry: Standard and Microscale, 2.ª edición", 1999.

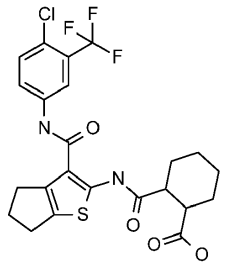
Tabla 2. Métodos de purificación por RP-HPLC

Método	Condiciones
1	Condiciones de purificación de RP- HPLC: Columna: KINETEX XB-C18 21,2x150 mm, 5 µm, Fase móvil: MeCN en agua (HCOOH al 0,1%); Caudal: 25 ml/min; Longitud de onda: 210-260 nm DAD. Muestra inyectada en DMSO/MeCN, gradiente no lineal de 12 min de 10% a 100% de MeCN.
2	Condiciones de purificación de RP-HPLC: Columna: SUNFIRE 19 × 150 mm, 5 µm, Fase móvil: MeCN en agua (HCOOH al 0,1%), Caudal: 25 ml/min; Longitud de onda: 210-260 nm DAD. Muestra inyectada en DMSO/MeCN, gradiente no lineal de 12 min de 10% a 100% de MeCN.
3	Condiciones de purificación de RP-HPLC: Columna XSELECT CSH Prep C18 19x250 mm, 5 µm, Fase móvil: MeCN en agua (HCOOH al 0,1%), Caudal: 20 ml/min; Longitud de onda: 210-260 nm DAD. Muestra inyectada en DMSO (+ ácido fórmico y agua opcionales), gradiente no lineal de 22 min de 10% a 95% de MeCN, centrado alrededor de un gradiente enfocado específico.
4	Condiciones de purificación de RP-HPLC: Columna XBridge Prep C18 19x250 mm, 5 µm, Fase móvil: MeCN en agua (amoniaco acuoso al 0,1%), Caudal: 20 ml/min; Longitud de onda: 210-260 nm DAD. Muestra inyectada en DMSO (+ ácido fórmico y agua opcionales), gradiente no lineal de 22 min de 10% a 95% de MeCN, centrado alrededor de un gradiente enfocado específico.

Preparaciones y Ejemplos

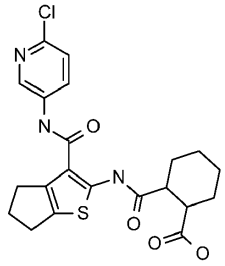
Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente en Sigma-Aldrich (incluidos Fluka y Discovery CPR) o Acros, a menos que se indique lo contrario después del nombre químico. Los nombres de los reactivos/reaccionantes proporcionados son los que aparecen en el frasco comercial o los generados por los convenios de la IUPAC, Accelrys Draw 4.0 o ChemDraw 16.0. Ninguna de las condiciones y reactivos específicos indicados en el presente documento debe interpretarse como una limitación del alcance de la invención y se proporcionan únicamente con fines ilustrativos.

Ejemplo n.º 1. Ácido 2-[[3-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 6)



La 2-amino-N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Preparación n.º 1, Etapa B, 70 mg, 0,19 mmol) se disolvió en THF (1,00 ml), luego se añadió anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (60 mg, 0,39 mmol) y la mezcla se agitó a 75°C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío para proporcionar una pasta marrón rojiza. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 10-25% en ciclohexano) para dar el ácido 2-[[3-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (0,064 g, 64%) como un sólido rosa. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,11 (s a, 1H), 11,14 (s a, 1H), 9,51 (s a, 1H), 8,19 (d, *J*=26 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J*=8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 2,95-3,08 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,80-2,86 (m, 3H), 2,38 (quin, *J*=7,2 Hz, 2H), 1,99-2,08 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,65-1,73 (m, 1H), 1,49-1,58 (m, 1H), 1,32-1,45 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 2,09 min; EM *m/z*: 513 $[M-H]^-$.

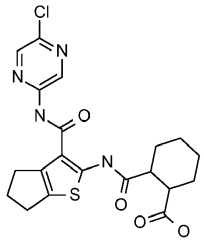
Ejemplo n.º 2. Ácido 2-[[3-[(6-cloro-3-piridil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 2)



La 2-amino-N-(6-cloro-3-piridil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Preparación n.º 2, 75 mg, 0,26 mmol) se disolvió en THF (1,00 ml), luego se añadió anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (79 mg, 0,51 mmol) y la mezcla se agitó a 75°C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío para proporcionar una pasta marrón. La mezcla se recogió en EtOAc (0,50 ml) para proporcionar un sólido que se filtró y se lavó tres veces con la cantidad mínima de EtOAc. El sólido se secó al vacío para dar el ácido 2-[[3-[(6-cloro-3-piridil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (0,054 g, 47%) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,12 (s a, 1H), 11,23 (s a, 1H), 9,38 (s a, 1H), 8,65 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 8,15 (dd, J=8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 2,94-3,07 (m, 2H), 2,79-2,92 (m, 4H), 2,38 (quin, *J*=7,2 Hz, 2H), 1,98-2,08 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,63-1,74 (m, 1H), 1,49-1,61 (m, 1H), 1,30-1,47 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,73 min; EM *m/z*: 446 $[M-H]^-$.

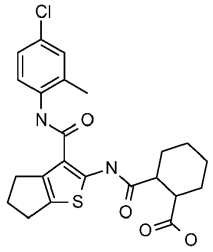
Los siguientes compuestos se prepararon usando el mismo procedimiento con el material de partida apropiado.

Ejemplo n.º 3. Ácido 2-[[3-[(5-cloropirazin-2-il)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 26)



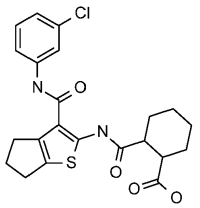
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando la Preparación n.º 3 como material de partida (rendimiento 51%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,14 (s a, 1H), 11,22 (s a, 1H), 9,73 (s a, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,77-2,89 (m, 3H), 2,38 (quin, *J*=7,0 Hz, 2H), 1,90-2,08 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 1H), 1,64-1,75 (m, 1H), 1,49-1,61 (m, 1H), 1,32-1,47 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,86 min; EM *m/z*: 447 $[M-H]^-$.

Ejemplo n.º 4. Ácido 2-[[3-[(4-cloro-2-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 7)



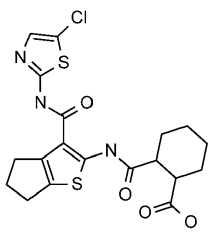
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando la Preparación n.º 4 como material de partida (rendimiento 53%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,13 (s a, 1H), 11,71 (s a, 1H), 8,50 (s a, 1H), 7,68 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J*=8,6, 2,4 Hz, 1H), 3,04-3,13 (m, 2H), 2,87-2,94 (m, 1H), 2,80-2,87 (m, 3H), 2,41 (quin, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,99-2,08 (m, 1H), 1,78-1,95 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 1H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,29-1,48 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 2,00 min; EM *m/z*: 459 $[M-H]^-$.

Ejemplo n.º 5. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 17)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando la 2-amino-N-(3-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (*International Journal of chemical Sciences* (2007), 5 (3), 1284-1290) como material de partida (rendimiento 82%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,13 (s a, 1H), 11,25 (s a, 1H), 9,23 (s a, 1H), 7,82 (t, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,58 (d a, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,38 (t, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J*=8,1, 2,0 Hz, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,78-2,93 (m, 4H), 2,38 (quin, *J*=7,1 Hz, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,50-1,62 (m, 1H), 1,33-1,47 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,98 min; EM *m/z*: 445 $[M-H]^-$.

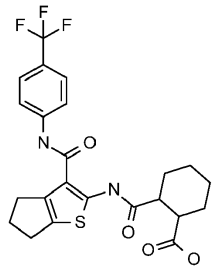
Ejemplo n.º 6. Ácido 2-[[3-[(5-clorotiazol-2-il)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 29)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando la Preparación n.º 7 como material de partida (rendimiento 78%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 10,93-12,89 (s a, 3H), 7,61 (s, 1H), 2,93-

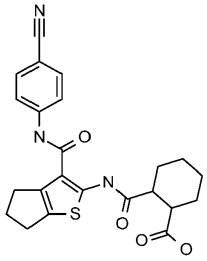
3,02 (m, 3H), 2,76-2,85 (m, 3H), 2,34 (quin, *J*=7,0 Hz, 2H), 1,92-2,08 (m, 2H), 1,79-1,88 (m, 1H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,49-1,61 (m, 1H), 1,36-1,48 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,90 min; EM *m/z*: 452 $[M-H]^-$.

Ejemplo n.º 7. Ácido 2-[[3-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 27)



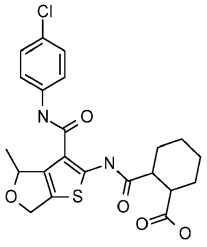
La 2-amino-N-[4-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Preparación n.º 5, 18 mg, 0,055 mmol) se disolvió en THF (0,36 ml) luego se añadió anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (17 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó a 75ºC durante la noche. Se añadió de nuevo anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (8,5 mg, 0,055 mmol) y la reacción se calentó adicionalmente durante 4 h a 75ºC. La reacción se completó después de una nueva adición de anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (8,5 mg, 0,055 mmol) y 1 h de calentamiento a 75°C. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío para proporcionar una goma que se solubilizó en 2 ml de EtOAc. Se añadieron unas gotas de MeCN permitiendo la cristalización tras la trituración. El producto esperado se separó por filtración y se lavó con MeCN. El sólido se secó al vacío y se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 1) para dar el ácido 2-[[3-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (0,012 g, 45%) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,13 (s a, 1H), 11,23 (s a, 1H), 9,45 (s a, 1H), 7,87 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,72 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,79-2,89 (m, 4H), 2,38 (quin, *J*=6,6 Hz, 2H), 1,99-2,07 (m, 1H), 1,89-1,92 (m, 1H), 1,83-1,87 (m, 1H), 1,63-1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,41 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 2,01 min; EM *m/z*: 481 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 8. Ácido 2-[[3-[(4-cianofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 28)



La 2-amino-N-(4-cianofenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Preparación n.º 6, 180 mg, 0,64 mmol) se disolvió en THF (1,8 ml) y luego se añadió anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (196 mg, 1,27 mmol) y la mezcla se agitó a 75ºC durante 1,5 h hasta la desaparición del material de partida. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío para proporcionar un sólido beige que se filtró y se lavó con MeCN y EtOAc. El sólido se secó al vacío para dar el ácido 2-[[3-[(4-cianofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (0,163 g, 58%) como un sólido beige. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,13 (s a, 1H), 11,17 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 7,85 (d, *J*=6,6 Hz, 2H), 7,82 (d, *J*=6,6 Hz, 2H), 2,93-3,06 (m, 2H), 2,79-2,93 (m, 4H), 2,38 (quin, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,64-1,73 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,40 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,74 min; EM *m/z*: 436 $[M+H]^+$.

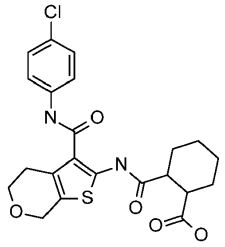
Ejemplo n.º 9. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4-metil-4,6-dihidrotieno[2,3-c]furan-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 39)



La 2-amino-N-(4-clorofenil)-4-metil-4,6-dihidrotieno[2,3-c]furan-3-carboxamida (Preparación n.º 11, 98 mg, 0,32 mmol)

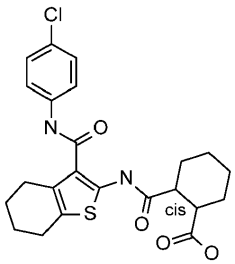
se disolvió en 1,4-dioxano (1,5 ml) en un vial de microondas de 5 ml y luego se añadió anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (73 mg, 0,48 mmol). El vial se selló y la mezcla se agitó a 140°C con irradiación de microondas durante 1 h. Se añadió de nuevo anhídrido ciclohexanodicarboxílico (73 mg, 0,48 mmol) y la mezcla se agitó a 140ºC con irradiación de microondas durante otra hora. Esto se repitió una tercera vez hasta la desaparición del material de partida. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío. El sólido se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 2). Después de recoger y evaporar los disolventes, el sólido residual se liofilizó con agua, luego el sólido resultante se secó a 50°C con vacío para dar el ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4-metil-4,6-dihidrotieno[2,3-c]furan-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (0,027 g, 18%) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,13 (s a, 1H), 11,01 (s a, 1H), 9,71 (s a, 1H), 7,66 (dd, *J*=9,0, 2,2 Hz, 2H), 7,41 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 5,55-5,76 (m, 1H), 4,98 (dd, *J*=11,0, 4,6 Hz, 1H), 4,92 (dd, *J*=11,0, 2,4 Hz, 1H), 2,75-2,99 (m, 2H), 1,93-2,09 (m, 2H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,63-1,74 (m, 1H), 1,46-1,59 (m , 1H), 1,33-1,46 (m, 3H), 1,24 ppm (d, *J*=6,2 Hz, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,78 min; EM *m/z*: 461 $[M-H]^-$.

Ejemplo n.º 10. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 37)



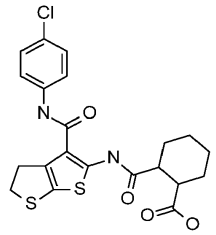
La 2-amino-N-(4-clorofenil)-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamida (solicitud Int. PCT 2005, WO 2005023818), (45 mg, 0,15 mmol) se disolvió en THF (2 ml), luego se añadió anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (26 mg, 0,17 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La reacción no se completó y se añadió de nuevo anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (26 mg, 0,17 mmol) tras enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 24 h más hasta que desapareció el material de partida. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío para proporcionar un sólido que se filtró y se lavó con EtOAc y luego con una gran cantidad de agua. El sólido se secó al vacío para dar el ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (0,021 g, 31%) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz): δ = 12,08 (s a, 1H), 10,85 (s a, 1H), 9,74 (s a, 1H), 7,70 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,40 (d, J=8,6 Hz, 2H), 4,66 (s a, 2H), 3,84 (m, 2H), 2,81-2,98 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 1,97-2,08 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 1,64-1,80 (m, 2H), 1,41-1,55 (m, 2H), 1,31-1,41 ppm (m, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,74 min; EM *m/z*: 461 $[M-H]^-$.

Ejemplo n.º 11. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico (Compuesto 61)



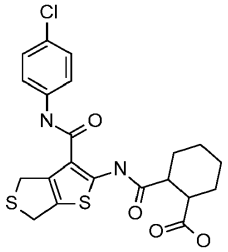
La 2-amino-N-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxamida (*European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 45(9), 4365-4369), (4,15 g, 13,5 mmol) se disolvió en THF (85 ml), luego se añadió anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (4,17 g, 27 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío para proporcionar 4,86 g de un sólido beige que se recristalizó en THF/Et_2OH para dar el ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico (2,92 g, 47%) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 12,05 (s, 1H), 10,71 (s a, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,39 (d, J=8,9 Hz, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,54-2,78 (m, 5H), 1,84-2,11 (m, 2H), 1,61-1,83 (m, 6H), 1,27-1,56 ppm (m, 4H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,55 min; EM *m/z*: 461 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 12. Ácido 2-[[4-[(4-clorofenil)carbamoil]-2,3-dihidrotieno[2,3-b]tiofen-5-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 40)



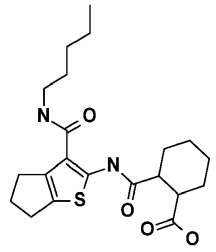
La 5-amino-N-(4-clorofenil)-2,3-dihidrotieno[2,3-b]tiofeno-4-carboxamida (Preparación n.º 12, Compuesto A, 65 mg, 0,21 mmol) se disolvió en THF (1,3 ml) luego se añadió anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (65 mg, 0,42 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío para proporcionar una pasta negra. El sólido se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 2) para proporcionar el ácido 2-[[4-[(4-clorofenil)carbamoil]-2,3-dihidrotieno[2,3-b]tiofen-5-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (0,060 g, 62%) como un sólido amarillo. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,12 (s a, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,68 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,41 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 3,77 (t, *J*=7,9 Hz, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 1,96-2,06 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 1H), 1,75- 1,82 (m, 1H), 1,65-1,72 (m, 1H), 1,48-1,56 (m, 1H), 1,37-1,44 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,89 min; EM *m/z*: 463 $[M-H]^-$.

Ejemplo n.º 13. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 38)



La 2-amino-N-(4-clorofenil)-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofeno-3-carboxamida (Preparación n.º 12, Compuesto B, 56 mg, 0,18 mmol) se disolvió en THF (1,1 ml) luego se añadió anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (56 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 48 h. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío para proporcionar una pasta negra. El residuo se trituró en EtOAc (0,50 ml) para proporcionar un sólido que se filtró y se lavó tres veces con la cantidad mínima de EtOAc. El sólido se secó al vacío para dar el ácido 2-[[3-[(4-ácido clorofenil)carbamoil]-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (0,044 g, 51%) como un sólido gris. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 12,14 (s a, 1H), 11,08 (s a, 1H), 9,58 (s a, 1H), 7,68 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,9 Hz, 2H), 4,33 (dt, *J*=13,0, 3,3 Hz, 1H), 4,29 (dt, *J*=13,0, 3,6 Hz, 1H), 4,14 (t, *J*=3,3 Hz, 2H), 2,87-2,95 (m, 1H), 2,79-2,87 (m, 1H), 1,96-2,09 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,62-1,74 (m, 1H), 1,47-1,60 (m, 1H), 1,30-1,46 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,44 min; EM *m/z*: 465 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 14. Ácido 2-[[3-(pentilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 22)

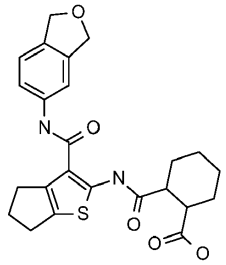


El 2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-caroxilato de *terc*-butilo (Preparación n.º 9, 60 mg, 0,19 mmol) se disolvió en DMF (600 µl) y luego se añadieron Et_3N (32 µl, 0,23 mmol) y HATU (86 mg, 0,23 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 15 min antes de añadir n-pentilamina (20 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó a esta temperatura durante la noche. A esta mezcla de reacción se le añadió LiOH acuoso 1 M (1,5 ml, 1,5 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h. A continuación, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se recogió en DCM (2 ml) y se lavó con HCl acuoso 1 N (2 ml 3x). La capa orgánica se secó pasándola a través de un cartucho basado en una membrana de teflón y se concentró para proporcionar una muestra bruta que se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 2) para dar el ácido 2-[[3-(pentilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (50 mg, 64%) como un polvo blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,14 (s a, 2H), 7,12 (s a, 1H), 3,20-3,30 (m, 2H), 2,84-2,98 (m, 3H), 2,78 (m, 3H), 2,35 (quin, *J*=7,1 Hz, 2H), 1,97-2,10 (m, 1H), 1,79-1,95 (m, 2H), 1,63-1,74 (m, 1H), 1,48-1,62

(m, 3H), 1,20-1,47 (m, 7H), 0,88 ppm (t, *J*=7,1 Hz, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,90 min; EM *m/z*: 407 $[M+H]^+$.

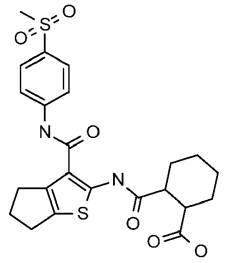
Los siguientes compuestos se prepararon usando el mismo procedimiento con el material de partida apropiado.

Ejemplo n.º 16. Ácido 2-[[3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 30)



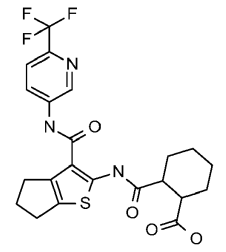
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 usando la Preparación n.º 9 como material de partida (rendimiento 36%, 50 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,12 (s a, 1H), 11,43 (s a, 1H), 9,08 (s a, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,49 (dd, *J*=8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,95-5,02 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,77-2,91 (m, 4H), 2,38 (quin, *J*=7,5 Hz, 2H), 1,97-2,07 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,64-1,73 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,33-1,46 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,70 min; EM *m/z*: 455 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 17. Ácido 2-[[3-[(4-metilsulfonilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 31)



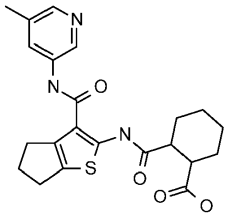
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 usando la Preparación n.º 9 como material de partida (rendimiento 7%, 7 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,11 (s a, 1H), 11,21 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 7,89 (s a, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,73-3,09 (m, 6H), 2,27-2,42 (m, 2H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,78-1,99 (m, 2H), 1,52-1,74 (m, 2H), 1,42 ppm (s a, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,56 min; EM *m/z*: 491 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 18. Ácido 2-[[3-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 32)



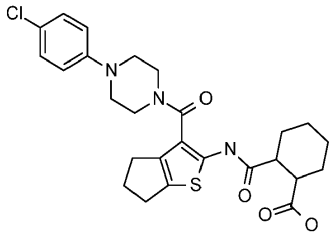
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 usando la Preparación n.º 9 como material de partida (rendimiento 9%, 13 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,14 (s a, 1H), 11,18 (s a, 1H), 9,70 (s a, 1H), 8,94 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J*=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,90 (dt, *J*=8,4, 4,2 Hz, 1H), 2,79-2,87 (m, 3H), 2,38 (quin, *J*=7,3 Hz, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,77-1,87 (m, 1H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,50-1,61 (m, 1H), 1,34-1,45 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,83 min; EM *m/z*: 482 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 19. Ácido 2-[[3-[(5-metil-3-piridil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 33)



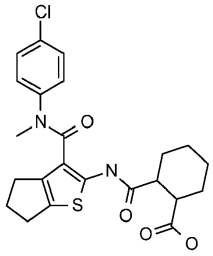
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 usando la Preparación n.º 9 como material de partida (rendimiento 13%, 17 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,14 (s a, 1H), 11,31 (s a, 1H), 9,17 (s a, 1H), 8,61 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,92 (s a, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,77-2,92 (m, 4H), 2,39 (quin, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,98-2,09 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,77-1,87 (m, 1H), 1,63-1,74 (m, 1H), 1,51-1,62 (m, 1H), 1,40 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,44 min; EM *m/z*: 428 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 20. Ácido 2-[[3-[4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 36)



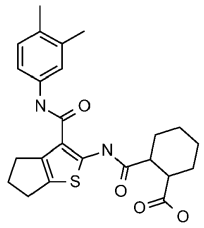
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 usando la Preparación n.º 9 como material de partida (rendimiento 15%, 23 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,05 (s a, 1H), 10,63 (s a, 1H), 7,24 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 6,96 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (t a, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,56-2,64 (m, 3H), 2,31 (quin, *J*=7,0 Hz, 2H), 1,96-2,06 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 1H), 1,51-1,71 (m, 3H), 1,25-1,45 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,85 min; EM *m/z*: 516 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 21. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)-metil-carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 34)



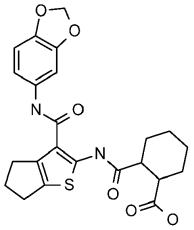
El 2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación n.º 9, 250 mg, 0,78 mmol) se disolvió en DMF (2,50 ml) y luego se añadieron Et_3N (158 µl, 1,17 mmol), 4-cloro-N-metilanilina (133 mg, 0,94 mmol) y HATU (357 mg, 0,94 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 50-60°C y se agitó a esta temperatura durante la noche. Se añadió de nuevo 4-cloro-N-metilanilina (133 mg, 0,94 mmol) y Et_3N (158 µl, 1,17 mmol) y la mezcla de reacción se siguió agitando a esta temperatura una noche más. A esta mezcla de reacción se le añadió una solución de LiOH, H_2O (164 mg, 3,91 mmol) en agua (1 ml) y la reacción se agitó a 30°C durante 1 hora. Se vertió HCl 1 N (25 ml) en la mezcla de reacción y el producto se extrajo con EtOAc. Luego, las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar una muestra bruta que se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 1) para dar el ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)-metil-carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (10 mg, 3%) como un polvo blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz): δ = 12,05 (s a, 1H), 10,58 (s a, 1H), 7,32 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,20 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,91-3,00 (m, 1H), 2,61-2,69 (m, 3H), 2,17-2,30 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 1H), 1,64-1,76 (m, 2H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,27-1,44 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,76 min; EM *m/z*: 459 $[M-H]^-$.

Ejemplo n.º 22. Ácido 2-[[3-[(3,4-dimetilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 1)



El ácido 2-[(2-metoxicarbonilciclohexanocarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxílico (Preparación n.º 10, 95 mg, 0,27 mmol) se disolvió en DMF (1,25 ml) y luego se añadieron N-metilmorfolina (33 µl, 0,30 mmol) y HATU (114 mg, 0,30 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 20 min antes de añadir 3,4-dimetilanilina (36 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó a esta temperatura durante la noche. A esta mezcla de reacción se le añadió LiOH acuoso 1 M (1,35 ml, 1,35 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h. A continuación, los disolventes se separaron a presión reducida. El residuo se recogió en DCM (2 ml) y se lavó con HCl acuoso 1 N (2 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron pasándolas a través de un cartucho basado en una membrana de teflón y se concentraron para proporcionar una muestra bruta que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 10-40% en ciclohexano) para dar el ácido *2*-[[3-[(3,4-dimetilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (39 mg, 33%) como un polvo blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,13 (s a, 1H), 11,50 (s a, 1H), 8,83 (s a, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,10 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 2,95-3,09 (m, 2H), 2,85-2,92 (m, 2H), 2,82 (t a, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,38 (quin, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,98-2,09 (m, 1H), 1,79-1,96 (m, 2H), 1,52-1,75 (m, 2H), 1,32- 1,47 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,96 min; EM *m/z*: 439 $[M-H]^-$.

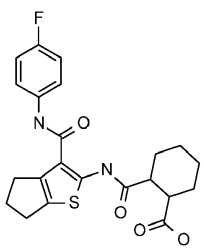
Ejemplo n.º 23. Ácido 2-[[3-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 3)



El ácido 2-[(2-metoxicarbonilciclohexanocarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxílico (Preparación n.º 10, 95 mg, 0,27 mmol) y N-metilmorfolina (26 µl, 0,24 mmol) se disolvieron en DMF (325 µl) luego se añadieron 20 µl de una solución 1:1 de N-metilmorfolina (10 µl, 0,09 mmol) en DMF y 600 µl de una solución de HATU (114 mg, 0,30 mmol) en DMF a TA a esta solución. A continuación, la solución resultante se añadió a 1,3-benzodioxol-5-amina (61,7 mg, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó a esta temperatura durante la noche. A esta mezcla de reacción se le añadió LiOH acuoso 1 M (1,35 ml, 1,35 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 3 h. A continuación, los disolventes se separaron a presión reducida. El residuo se recogió en DCM (2 ml) y se lavó con HCl acuoso 1 N (2 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron pasándolas a través de un cartucho basado en membrana de teflón y se concentraron para proporcionar una muestra bruta que se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 1) para dar el ácido 2-[[3-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (47 mg, 38%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz): δ = 12,13 (s a, 1H), 11,43 (s a, 1H), 8,91 (s a, 1H), 7,29 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J*=8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 2,94-3,07 (m, 2H) 2,84-2,91 (m, 2H) 2,82 (t a, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,38 (quin, *J*=7,2 Hz, 2H), 1,98-2,06 (m, 1H), 1,87-1,96 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,31-1,47 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,76 min; EM *m/z*: 457 $[M+H]^+$.

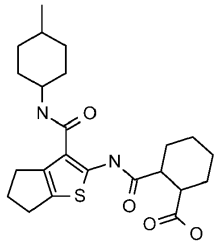
Los siguientes compuestos se prepararon usando el mismo procedimiento con el material de partida apropiado.

Ejemplo n.º 24. Ácido 2-[[3-[(4-fluorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 4)



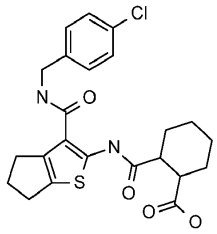
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 35%, 41 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz): δ = 12,14 (s a, 1H), 11,39 (s a, 1H), 9,08 (s a, 1H), 7,66 (dd, *J*=9,0, 5,0 Hz, 2H), 7,20 (t, *J*=9,0 Hz, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,84-2,91 (m, 2H) 2,83 (t a, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,38 (quin, *J*=7,2 Hz, 2H), 1,98-2,06 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,77-1,87 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,32-1,47 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,83 min; EM *m/z*: 431 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 25. Ácido 2-[[3-[(4-metilciclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 35)



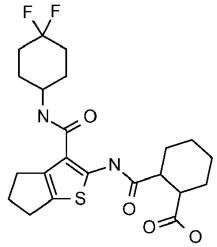
El compuesto del título se sintetizó como una mezcla de cis/trans 4-metilciclohexilamida según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 41%, 48 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,01 (s a, 2H), 6,69 (s a, 1H), 3,91-4,08 (m, 0,6H), 3,68 (ddt, *J*=11,6, 7,7, 3,8 Hz, 0,4H), 2,85-3,04 (m, 3H), 2,72-2,84 (m, 3H), 2,27-2,45 (m, 2H), 1,97-2,10 (m, 1H), 1,80-1,96 (m, 3H), 1,63-1,79 (m, 3H), 1,48-1,63 (m, 4H), 1,28-1,47 (m, 4H), 1,12-1,28 (m, 1,2H), 0,96-1,11 (m, 0,8H), 0,92 (d, *J*=6,5 Hz, 1,8H), 0,88 ppm (d, *J*=6,5Hz, 1,2H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 2,03 min; EM *m/z*: 431 $[M-H]^-$.

Ejemplo n.º 26. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)metilcarbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 5)



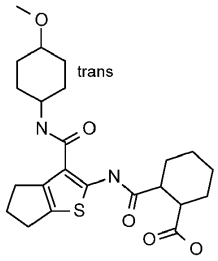
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 36%, 45 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz): δ = 12,12 (s a, 1H), 11,98 (s a, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,39 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 4,48 (d, *J*=6,1 Hz, 2H), 2,96 (td, *J*=6,7, 4,8 Hz, 2H), 2,89 (d a, *J*=4,8 Hz, 1H), 2,79 (t a, *J*=7,2 Hz, 3H), 2,37 (quin, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,01 (td, *J*=6,6, 2,6 Hz, 1H), 1,79-1,94 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,31-1,48 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,88 min; EM *m/z*: 461 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 27. Ácido 2-[[3-[(4,4-difluorociclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 18)



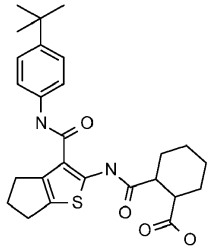
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 31%, 38 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,11 (s a, 1H), 11,84 (s a, 1H), 6,87 (s a, 1H), 3,88-4,08 (m, 1H), 2,86-3,00 (m, 3H), 2,78 (t a, *J*=6,8 Hz, 3H), 2,35 (quin, *J*=7,3 Hz, 2H), 1,96-2,13 (m, 4H), 1,79-1,96 (m, 5H), 1,51-1,77 (m, 4H), 1,23-1,50 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,78 min; EM *m/z*: 455 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 28. Ácido 2-[[3-[(trans-4-metoxiciclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 8)



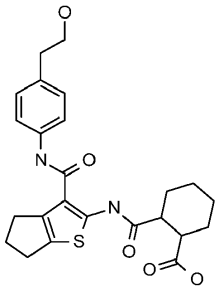
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 13%, 16 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,11 (s a, 1H), 11,91 (s a, 1H), 6,70 (s a, 1H), 3,64-3,85 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,02-3,17 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 3H), 2,78 (t a, *J*=6,6 Hz, 3H), 2,35 (quin, *J*=7,3 Hz, 2H), 1,99 (m, 3H), 1,79-1,93 (m, 4H), 1,53-1,72 (m, 2H), 1,31-1,50 (m, 5H), 1,23 ppm (m, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,67 min; EM *m/z*: 449 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 29. Ácido 2-[[3-[(4-*terc*-butilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 21)



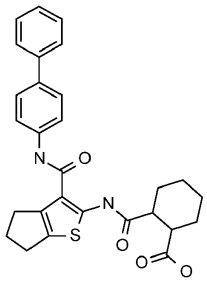
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 53%, 67 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,13 (s a, 1H), 11,47 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 7,54 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,37 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 2,96-3,09 (m, 2H), 2,75-2,93 (m, 4H), 2,39 (quin, *J*=7,0 Hz, 2H), 1,97-2,12 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,51-1,77 (m, 2H), 1,32-1,48 (m, 3H), 1,28 ppm (s, 9H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 2,16 min; EM *m/z*: 467 $[M-H]^-$.

Ejemplo n.º 30. Ácido 2-[[3-[[4-(2-hidroxietil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 9)



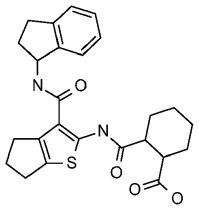
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 39%, 48 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,12 (s a, 1H), 11,46 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 7,53 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,19 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 4,61 (t, *J*=5,3 Hz, 1H), 3,58 (td, *J*=7,2, 5,3 Hz, 2H), 2,95-3,10 (m, 2H), 2,76-2,94 (m, 4H), 2,70 (t, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,38 (quin, *J*=7,3 Hz, 2H), 1,97-2,12 (m, 1H), 1,79-1,96 (m, 2H), 1,62-1,75 (m, 1H), 1,50-1,61 (m, 1H), 1,29-1,48 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,55 min; EM *m/z*: 457 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 31. Ácido 2-[[3-[(4-fenilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 10)



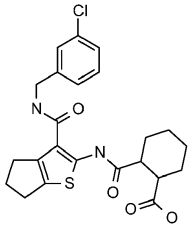
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 29%, 38 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,14 (s a, 1H), 11,42 (s a, 1H), 9,13 (s a, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=9,5 Hz, 2H), 7,64-7,70 (m, 4H), 7,46 (td, *J*=7,6, 1,1 Hz, 2H), 7,35 (tt, *J*=7,6, 2,0 Hz, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,86-2,92 (m, 2H), 2,84 (t a, *J*=7,3Hz, 2H), 2,40 (quin, *J*=7,3 Hz, 2H), 1,99-2,10 (m, 1H), 1,89-1,98 (m, 1H), 1,80-1,89 (m, 1H), 1,64-1,75 (m, 1H), 1,51-1,63 (m, 1H), 1,29-1,48 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 2,10 min; EM *m/z*: 489 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 32. Ácido 2-[[3-(indan-1-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 23)



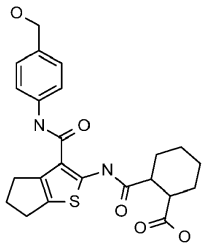
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 26%, 32 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,13 (s, 1H), 11,90 (s a, 1H), 7,14-7,33 (m, 5H), 5,50 (q, *J*=8,1 Hz, 1H), 2,81-3,03 (m, 6H), 2,78 (t a, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,32 (quin, *J*=7,3 Hz, 2H), 1,83-2,09 (m, 4H), 1,65-1,77 (m, 1H), 1,54-1,64 (m, 1H), 1,30-1,50 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,94 min; EM *m/z*: 453 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 33. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)metilcarbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 11)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 35%, 44 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,10 (s a, 1H), 11,95 (s a, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 4,49 (d, *J*=5,9 Hz, 2H), 2,97 (t a, *J*=7,3, 2H), 2,88 (q, *J*=4,6 Hz, 1H), 2,80 (t a, *J*=7,3 Hz, 3H), 2,38 (quin, *J*=7,3 Hz, 2H), 1,96-2,06 (m, 1H), 1,79-1,94 (m, 2H), 1,61-1,74 (m, 1H), 1,51-1,60 (m, 1H), 1,30-1,49 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,87 min; EM *m/z*: 461 $[M+H]^+$.

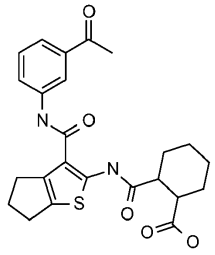
Ejemplo n.º 34. Ácido 2-[[3-[[4-(hidroximetil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 19)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 18%, 22 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,13 (s a, 1H), 11,45 (s a,

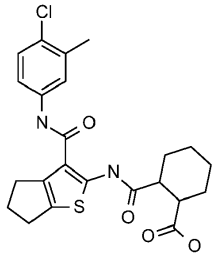
1H), 8,96 (s a, 1H), 7,60 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,29 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 5,13 (t, *J*=5,6 Hz, 1H), 4,46 (d, *J*=5,6 Hz, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,85-2,91 (m, 2H), 2,83 (t a, *J*=7,3Hz, 2H), 2,39 (quin, *J*=7,3 Hz, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,79-1,88 (m, 1H), 1,63-1,74 (m, 1H), 1,53-1,61 (m, 1H), 1,32-1,46 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,49 min; EM *m/z:* 443 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 35. Ácido 2-[[3-[(3-acetilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 12)



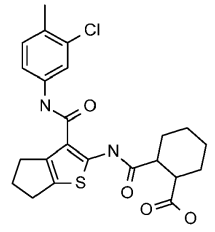
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 12%, 15 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,12 (s a, 1H), 11,31 (s a, 1H), 9,24 (s a, 1H), 8,20 (t, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,93 (ddd, *J*=7,7, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,73 (d a, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,52 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,78-2,93 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,39 (quin, *J*=7,0 Hz, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,77-1,87 (m, 1H), 1,63-1,75 (m, 1H), 1,50-1,62 (m, 1H), 1,28-1,48 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,71 min; EM *m/z:* 455 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 36. Ácido 2-[[3-[(4-cloro-3-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 13)



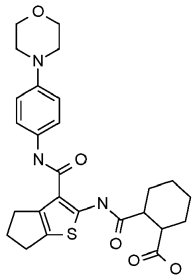
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 18%, 23 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,13 (s a, 1H), 11,34 (s a, 1H), 9,06 (s a, 1H), 7,62 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J*=8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,85-2,92 (m, 2H), 2,82 (t a, *J*=7,3Hz, 2H), 2,38 (quin, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,97-2,07 (m, 1H), 1,87-1,96 (m, 1H), 1,77-1,87 (m, 1H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,51-1,61 (m, 1H), 1,32-1,48 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 2,06 min; EM *m/z:* 461 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 37. Ácido 2-[[3-[(3-cloro-4-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 14)



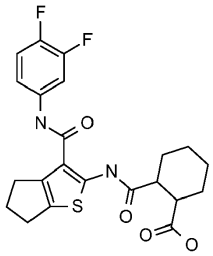
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 14%, 18 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,13 (s a, 1H), 11,30 (s a, 1H), 9,10 (s a, 1H), 7,80 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J*=8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*=8,1, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,79-2,92 (m, 4H), 2,38 (quin, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,97-2,07 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,51-1,62 (m, 1H), 1,33-1,47 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 2,07 min; EM *m/z*: 461 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 38. Ácido 2-[[3-[(4-morfolinofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 15)



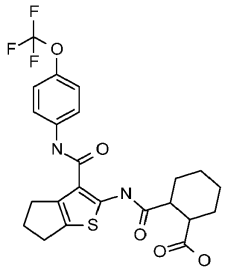
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 36%, 49 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,12 (s a, 1H), 11,56 (s a, 1H), 8,77 (s a, 1H), 7,50 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 6,94 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,99-3,04 (m, 2H), 2,76-2,93 (m, 4H), 2,38 (quin, *J*=7,5 Hz, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,79-1,97 (m, 2H), 1,63-1,74 (m, 1H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,31-1,49 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,70 min; EM *m/z:* 498 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 39. Ácido 2-[[3-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 16)



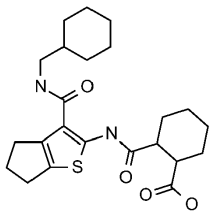
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 7%, 9 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,12 (s a, 1H), 11,24 (s a, 1H), 9,26 (s a, 1H), 7,75-7,84 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,77-2,93 (m, 4H), 2,38 (quin, *J*=7,3 Hz, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,77-1,87 (m, 1H), 1,62-1,74 (m, 1H), 1,51-1,61 (m, 1H), 1,30-1,47 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,88 min; EM *m/z:* 449 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 40. Ácido 2-[[3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 20)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 13%, 18 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,13 (s a, 1H), 11,31 (s a, 1H), 9,24 (s a, 1H), 7,76 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 7,37 (d, *J*=9,1, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,78-2,90 (m, 4H), 2,38 (quin, *J*=7,2 Hz, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,51-1,61 (m, 1H), 1,31-1,49 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 2,02 min; EM *m/z*: 497 $[M+H]^+$.

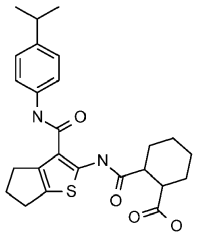
Ejemplo n.º 41. Ácido 2-[[3-(ciclohexilmetilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 24)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10

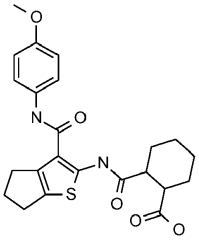
como material de partida (rendimiento 29%, 34 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,10 (s a, 1H), 12,02 (s, 1H), 7,03 (t a, *J*=6,1 Hz, 1H), 3,13 (t a, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,92 (m, 3H), 2,78 (t a, *J*=6,8 Hz, 3H), 2,36 (quin, *J*=6,8 Hz, 2H), 1,97-2,08 (m, 1H), 1,79-1,96 (m, 2H), 1,50-1,76 (m, 8H), 1,30-1,48 (m, 3H), 1,08-1,26 (m, 3H), 0,84-0,99 ppm (m, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 2,02 min; EM *m/z:* 433 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 42. Ácido 2-[[3-[(4-isopropilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 25)



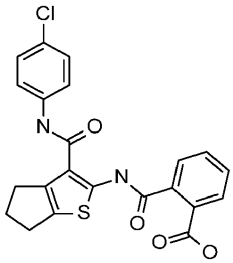
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 27%, 33 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,13 (s a, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,78-2,92 (m, 5H), 2,39 (quin, *J*=7,3 Hz, 2H), 1,98-2,08 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,63-1,75 (m, 1H), 1,52-1,63 (m, 1H), 1,33-1,48 (m, 3H), 1,20 ppm (d, *J*=6,8 Hz, 6H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 2,10 min; EM m/z: 455 [M+H]+.

Ejemplo n.º 43. Ácido 2-[[3-[(4-metoxifenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 76)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 usando la Preparación n.º 10 como material de partida (rendimiento 33%, 39 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz): δ = 12,22 (s a, 1H), 11,60 (s a, 1H), 8,94 (s a, 1H), 7,62 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 7,02 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,11 (q, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,87-3,01 (m, 4H), 2,47 (quin, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,96-2,05 (m, 1H), 1,89-1,95 (m, 1H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,61-1,69 (m, 1H), 1,41-1,55 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,78 min; EM *m/z*: 443 $[M+H]^+$.

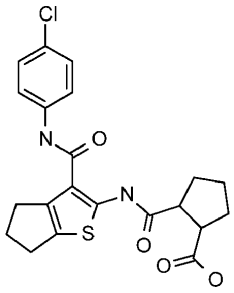
Ejemplo n.º 44. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]benzoico (Compuesto 44)



La 2-amino-N-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (*Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2003, 13 (2), 185-186), (100 mg, 0,34 mmol) se disolvió en THF (2,00 ml) y se añadió anhídrido ftálico (101 mg, 0,68 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío para proporcionar un sólido marrón. El residuo se lavó varias veces con MeCN y se secó al vacío para dar el ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]benzoico (88 mg, 58%) como un polvo beige. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 13,18 (s a, 1H), 11,51 (s a, 1H), 9,39 (s a, 1H), 7,87 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,60-7,72 (m, 3H), 7,38 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 3,00 (t a, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,88 (t a, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,40 ppm (quin *J*=7,1 Hz, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,88 min; EM *m/z:* 439 $[M-H]^-$.

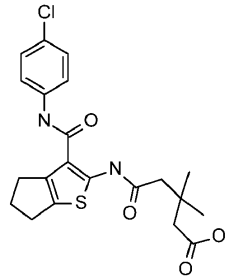
Los siguientes compuestos se prepararon usando el mismo procedimiento con el material de partida apropiado.

Ejemplo n.º 45. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclopentanocarboxílico (Compuesto 46)



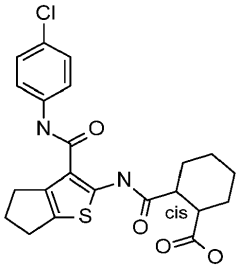
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo n.º 44 utilizando la 2-amino-N-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (*Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2003, 13 (2), 185-186) y 4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopenta[c]furan-1,3-diona como materiales de partida (rendimiento 74%, 112 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,00 (s a, 1H), 11,15 (s a, 1H), 9,23 (s a, 1H), 7,70 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,41 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 3,20 (q, *J*=7,5 Hz, 1H), 3,03 (q *J*=7,5 Hz, 1H), 2,99 (t a, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,82 (t a, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,38 (quin, *J*=7,2 Hz, 2H), 1,86-2,02 (m, 4H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,54-1,67 ppm (m, 1H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,20 min; EM *m/z*: 433 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 46. Ácido 5-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]amino]-3,3-dimetil-5-oxo-pentanoico (Compuesto 47, referencia)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo n.º 44 utilizando la 2-amino-N-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (*Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2003, 13(2), 185-186) y 4,4-dimetiltetrahidropiran-2,6-diona como materiales de partida (rendimiento 59%, 88 mg). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,06 (s a, 1H), 10,99 (s a, 1H), 9,41 (s a, 1H), 7,70 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 2,95 (t a, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,82 (t a, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,50 (s a, 2H), 2,37 (quin, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,29 (s a, 2H), 1,07 ppm (s, 6H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,90 min; EM *m/z*: 435 $[M+H]^+$.

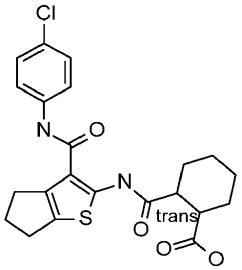
Ejemplo n.º 47. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico (Compuesto 57)



La 2-amino-N-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (*Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2003, 13 (2), 185-186), (480 mg, 1,64 mmol) se disolvió en un vial de microondas con THF (9,60 ml) y luego se añadió anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (505 mg, 3,28 mmol). La mezcla se calentó a 100°C en microondas con 5 tandas de 1 h y vigilando la desaparición del material de partida. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío para proporcionar un sólido marrón. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-20% en ciclohexano) para dar un producto que se trituró en Et_2O. Este residuo se filtró, se lavó con Et_2O y se secó al vacío y luego se liofilizó para proporcionar el ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico (478 mg, 65%) como un polvo beige. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,14 (s a, 1H), 11,34 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 7,69 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,41 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,75-2,92 (m, 4H), 2,38 (quin, *J*=7,2 Hz, 2H), 1,97-2,11 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,77-1,87 (m, 1H), 1,64-1,75 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,25-1,50 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método C) R_t = 4,32 min; EM *m/z:* 447 $[M+H]^+$.

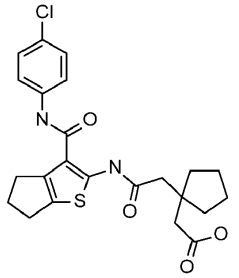
Ejemplo n.º 48. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-

trans-carboxílico (Compuesto 49)



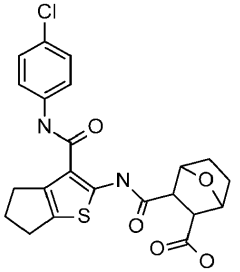
La 2-amino-N-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (*Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2003, 13 (2), 185-186), (100 mg, 0,34 mmol) se disolvió en un matraz de fondo redondo con THF (2,00 ml) y luego se añadió anhídrido trans-1,2-ciclohexanodicarboxílico (105 mg, 0,68 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío para proporcionar un sólido marrón. El residuo se lavó varias veces con MeCN, luego con EtOAc y EtOH. El producto sólido se volvió a suspender en DMF (1,00 ml) y se añadió agua (20 ml) para precipitar el producto puro que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-trans-carboxílico (95 mg, 62%) como un polvo beige. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 11,90 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,34 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 3,02 (t a, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,90 (t a, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,79 (td, *Jaa*=11,4 Hz, *Jae*=3,6 Hz, 1H), 2,67 (td, *Jaa*=11,4 Hz, *Jae*=3,6 Hz, 1H), 2,55 (quin, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,15-2,22 (m, 1H), 2,04-2,10 (m, 1H), 1,81-1,86 (m, 2H), 1,48-1,61 (m, 1H), 1,25-1,48 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,96 min; EM *m/z*: 447 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 49. Ácido 2-[1-[2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]amino]-2-oxo-etil]ciclopentil]acético (Compuesto 45, referencia)

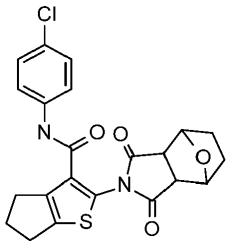


La 2-amino-N-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (*Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2003, 13 (2), 185-186), (100 mg, 0,34 mmol) se disolvió con THF (2,00 ml) y luego se añadió anhídrido 3,3-tetrametilenglutárico (115 mg, 0,68 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche, 5 días a temperatura ambiente, luego se añadió de nuevo anhídrido 3,3-tetrametilenglutárico (115 mg, 0,68 mmol) y la mezcla de reacción se calentó 24 h a reflujo para obtener el consumo total de la amina de partida. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío para proporcionar un sólido marrón. El residuo se lavó varias veces con MeCN y EtOAc para dar el ácido 2-[1-[2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]amino]-2-oxo-etil]ciclopentil]acético (61 mg, 38%) como un polvo beige. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,06 (s a, 1H), 10,99 (s a, 1H), 9,35 (s a, 1H), 7,70 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 2,96 (t a, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,83 (t a, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,62 (s a, 2H), 2,30-2,45 (m, 4H), 1,48-1,69 ppm (m, 8H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 2,02 min; EM *m/z*: 461 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 50. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]-7-oxabiciclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico (Compuesto 51)

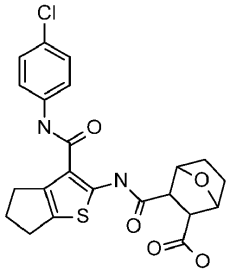


Etapa A. N-(4-clorofenil)-2-(exo-3,6-epoxihexahidroftalimid-1-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida



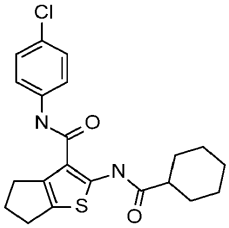
La 2-amino-N-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (*Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2003, 13 (2), 185-186), (100 mg, 0,34 mmol) se disolvió con THF (2,00 ml) y luego se añadió norcantaridina (57 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío para proporcionar un sólido marrón. El residuo se lavó varias veces con MeCN. El sólido se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 2) para proporcionar la N-(4-clorofenil)-2-(exo-3,6-epoxihexahidroftalimid-1-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (0,072 g, 48%) como un sólido marrón. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 10,00 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,35 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,90 (m, 4H), 2,37 (quin, *J*=7,1 Hz, 2H), 1,64 ppm (s, 4H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,10 min; EM *m/z:* 443 $[M+H]^+$.

Etapa B. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]-7-oxabiciclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico



Se añadió una solución de KOH (31 mg; 0,55 mmol) en agua (140 µl) a temperatura ambiente sobre la N-(4-clorofenil)-2-(exo-3,6-epoxihexahidroftalimid-1-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Ejemplo n.º 50, Etapa A, 70 mg, 0,16 mmol) previamente disuelta en THF (2,85 ml). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a TA durante la noche. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc y se acidificó con HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo dos veces con AcOEt y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar una goma blanca que se liofilizó después de recoger con EtOH y agua proporcionando el ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]-7-oxabiciclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico (0,034 g, 47%) como un polvo blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6/D_2O, 500 MHz): δ = 7,47 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,34 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 4,83 (d, *J*=4,1 Hz, 1H), 4,65 (d, *J*=4,1 Hz, 1H), 3,06 (s a, 2H), 2,87 (t a, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,74 (t a, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,33 (quin, *J*=7,1 Hz, 2H), 1,45-1,68 ppm (m, 4H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,67 min; EM *m/z:* 461 $[M+H]^+$.

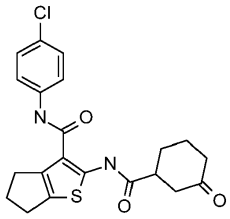
Ejemplo n.º 51. N-(4-clorofenil)-2-(ciclohexanocarbonilamino)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Compuesto 52, referencia)



La 2-amino-N-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (*Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2003, 13 (2), 185-186), (100 mg, 0,34 mmol) y Et_3N (95 µl; 0,68 mmol) en THF (1,00 ml) se agitaron durante 15 min antes de añadir gota a gota una solución hecha de cloruro de ciclohexanocarbonilo (53 mg; 0,36 mmol) en THF (1,00 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se añadió una nueva porción de cloruro de ciclohexanocarbonilo (25 mg; 0,17 mmol) y la reacción continuó a TA durante 1 h. Se vertieron agua (20 ml) y unas gotas de NaOH 1 M en la mezcla y el producto se extrajo con EtOAc (2x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para proporcionar 150 mg del compuesto bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-10% en ciclohexano) para dar la N-(4-clorofenil)-2-(ciclohexanocarbonilamino)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (125 mg, 91%) como un polvo beige. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 500MHz): δ = 11,12 (s a, 1H), 9,28 (s a, 1H), 7,69 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,41 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 2,98 (t a, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,82 (t a, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,45 (tt, *J*=11,0, 3,0 Hz, 1H), 2,37 (quin, *J*=7,0

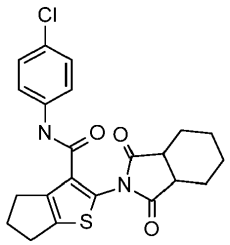
Hz, 2H), 1,86 (d a, *J*=11,0 Hz, 2H), 1,73 (dt, *J*=12,3, 2,9 Hz, 2H), 1,59-1,66 (m, 1H), 1,11-1,45 ppm (m, 5H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,68 min; EM *m/z:* 403 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 52. N-(4-clorofenil)-2-[(3-oxociclohexanocarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Compuesto 53, referencia)



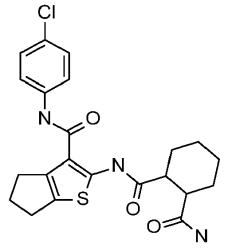
La 2-amino-N-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (*Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2003, 13(2), 185-186), (100 mg, 0,34 mmol), ácido 3-oxo-1-ciclohexanocarboxílico (73 mg; 0,51 mmol) y EDCI (98 mg; 0,51 mmol) se solubilizaron en DMF (1,00 ml) y se agitaron a TA durante la noche. Se añadieron de nuevo ácido 3-oxo-1-ciclohexanocarboxílico (73 mg; 0,51 mmol) y EDCI (98 mg; 0,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con HCl 1 M (2x) y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar 180 mg de producto bruto. El residuo se purificó primero por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-30% en ciclohexano) para dar 45 mg de un producto impuro que se volvió a purificar por RP-HPLC (Tabla 2, Método 1) para proporcionar la N-(4-clorofenil)-2-[(3-oxociclohexanocarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (28 mg, 20%) como un polvo blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 11,06 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 2,99-3,11 (m, 1H), 2,92-2,97 (m, 2H), 2,83 (t a, *J*=7,3 Hz, 2H), 2,51-2,60 (m, 1H), 2,29-2,44 (m, 4H), 2,15-2,27 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H), 1,62-1,85 ppm (m, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,87 min; EM *m/z:* 417 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 53. N-(4-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Compuesto 54, referencia)



El ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-*cis*-carboxílico (Ejemplo n.º 47, 150 mg, 0,34 mmol) se disolvió en DMF (3,00 ml) y luego se añadieron HATU (166 mg, 0,44 mmol) y N-metilmorfolina (55 µl, 0,50 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante la noche. A esta mezcla se le añadieron 20 ml de $NaHCO_3$ ac. para dar una suspensión blanca que se filtró, se lavó con agua, HCl ac. 1 M, luego agua (3x) y se secó al vacío dar la N-(4-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (136 mg, 93%) como un polvo blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 10,15 (s, 1H), 7,65 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,37 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,83-2,98 (m, 4H), 2,37 (quin, J= 7,1 Hz, 2H), 1,72 (s a, 4H), 1,20-1,46 ppm (m, 4H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,43 min; EM *m/z*: 429 $[M+H]^+$.

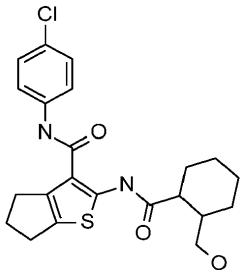
Ejemplo n.º 54. N2-[3-[(4-Clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]ciclohexano-1,2-dicarboxamida (Compuesto 55)



La N-(4-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Ejemplo n.º 53, 50 mg, 0,12 mmol) y amoniaco 7 N en MeOH (200 µl, 1,40 mmol) se agitaron juntos en un tubo sellado durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción no se completó y se añadió de nuevo amoniaco 7 N en MeOH (800 µl, 5,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a TA durante la noche. Una vez

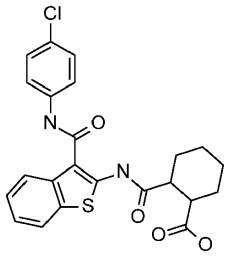
completada la reacción, los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título limpio, N2-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]ciclohexano-1,2-dicarboxamida (50 mg, 92%) como un polvo amarillo. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 11,30 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,41 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,20 (s a, 1H), 6,70 (s a, 1H), 3,01 (t, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,77-2,89 (m, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,38 (quin, *J*=7,0 Hz, 2H), 1,97-2,16 (m, 2H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,57-1,72 (m, 2H), 1,26-1,47 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 1,84 min; EM *m/z*: 446 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 55. N-(4-clorofenil)-2-[[2-(hidroximetil)ciclohexanocarbonil]amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Compuesto 56, referencia)

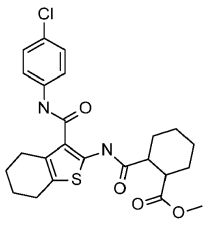


El ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-*cis*-carboxílico (Ejemplo n.º 47, 141 mg, 0,32 mmol) se disolvió en THF (7,00 ml). Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (BMS) 2 M en THF (1,20 ml, 2,40 mmol) y la mezcla amarilla se agitó a TA durante 90 min. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con una adición lenta de MeOH (7,00 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h antes de eliminar el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó primero por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-30% en ciclohexano) para dar 80 mg de un producto impuro que se volvió a purificar por RP-HPLC (Tabla 2, Método 2) para proporcionar la N-(4-clorofenil)-2-[[2-(hidroximetil)ciclohexanocarbonil]amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (60 mg, 44%) como un polvo blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 11,14 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,69 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 4,47 (t, *J*=5,0 Hz, 1H), 3,35-3,47 (m, 1H), 3,17-3,29 (m, 1H), 2,99 (t a, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,82 (m, 3H), 2,38 (quin, *J*=7,0 Hz, 2H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,66-1,80 (m, 3H), 1,48-1,63 (m, 2H), 1,27-1,46 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método B) R_t = 2,01 min; EM *m/z*: 431 $[M-H]^-$.

Ejemplo n.º 56. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]benzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 41)



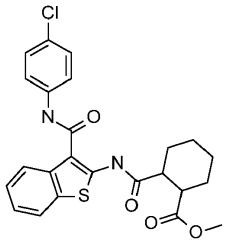
Etapa A. 2-[[3-[(4-Clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxilato de metilo



El ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-*cis*-carboxílico (Ejemplo n.º 11, 2,92 g, 6,32 mmol) se disolvió en una mezcla de Et_2O (40 ml) y MeOH (10 ml), luego se añadió cuidadosamente gota a gota trimetilsilildiazometano 2 M en hexanos (9,50 ml, 19 mmol) a 0ºC durante 15 min. La mezcla de reacción de color amarillo pálido se dejó calentar a TA y se agitó más a TA durante 3 h. Se añadieron nuevamente MeOH (10 ml) y trimetilsilildiazometano 2 M en hexanos (9,50 ml, 19 mmol) a 0°C y la reacción se detuvo después de 2 horas más una vez que se observó la conversión completa. La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se añadieron gota a gota con precaución 12 ml de ácido fórmico con formación de un precipitado. Tanto el precipitado como el filtrado se disolvieron en DCM y esta fase orgánica se lavó con agua, $NaHCO_3$ ac. (2x), luego salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para proporcionar el 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxilato de metilo (2,50 gramo; 83%) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 10,68 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,39 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 2,54-2,75 (m, 4H), 1,85-2,04 (m, 2H), 1,62-1,83 (m, 6H), 1,42-1,59 (m, 2H), 1,28-

1,41 ppm (m, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,81 min; EM *m/z*: 475 $[M+H]^+$.

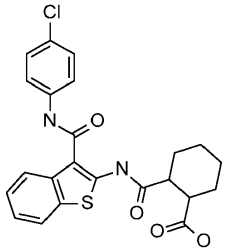
Etapa B. 2-[[3-[(4-Clorofenil)carbamoil]benzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxilato de metilo



Se disolvió el 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxilato de metilo (Ejemplo n.º 56, Etapa A, 1,85 g, 3,89 mmol) en fluorobenceno (110 ml) y esta solución amarilla se calentó a 90°C. A esta solución se le añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (1,32 g, 5,83 mmol) y se siguió calentando a 90°C. Después de 1 h se añadió de nuevo algo de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (260 mg, 1,15 mmol) y se añadió de nuevo una tercera porción de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (260 mg, 1,15 mmol) después de 2 h. La reacción se deja en agitación a 90°C durante 15 min más y se detiene una vez completada. La mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. (2x 200 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron nuevamente con agua y salmuera y luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 1,6 g de un sólido marrón oscuro. Este residuo se trituró en DCM para proporcionar una primera cosecha del producto deseado como un polvo blanquecino insoluble (0,39 g, 21%) después de lavar con DCM y Et_2O. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5-20% en ciclohexano) para dar una segunda cosecha de

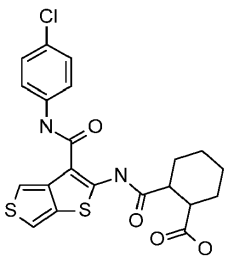
2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]benzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxilato de metilo (0,93 g; 51%) como un sólido blanquecino. RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 11,19 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,39-7,49 (m, 3H), 7,33 (td, *J*=7,9, 0,9 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,03-3,15 (m, 1H), 2,86-2,97 (m, 1H), 1,92-2,08 (m, 2H), 1,69-1,89 (m, 2H), 1,32-1,61 ppm (m, 4H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,85 min; EM *m/z:* 471 $[M+H]^+$.

Etapa C. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]benzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 41)



Se solubilizó el 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]benzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxilato de metilo (Ejemplo n.º 56, Etapa B, 1,32 g, 2,80 mmol) en una mezcla de THF (10 ml) y agua (10 ml) antes de la adición de monohidrato de hidróxido de litio (258 mg, 6,16 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 70ºC. El THF se evaporó a presión reducida y el residuo acuoso se diluyó con agua. El medio se ajustó a pH 1 con HCl concentrado formando un precipitado. Este precipitado se filtró y se lavó con agua (3x hasta pH 6-7) y se secó al vacío a 35°C durante la noche para dar el ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]benzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano carboxílico (1,14 g, 86%) como un sólido blanco. RMN ^1H (DMSO-d_6, 500 MHz): δ = 12,16 (s a, 1H), 11,21 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 2,98-3,07 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 1H), 1,93- 2,01 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,30-1,60 ppm (m, 4H). LC/MS (Tabla 1, Método C) R_t = 4,51 min; EM *m/z:* 455 $[M-H]^-$.

Ejemplo n.º 57. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]tieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 42)

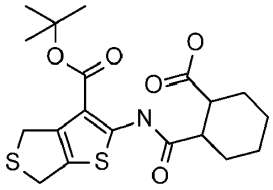


Etapa A. 2-Amino-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofeno-3-carboxilato de *terc*-butilo y 5-amino-2,3-dihidrotieno[2,3-b]tiofeno-4-carboxilato de *terc*-butilo



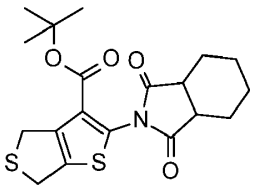
Se disolvieron cianoacetato de *terc*-butilo (13,3 g, 94,5 mmol) y tetrahidrotiofen-3-ona (9,55 g, 93,5 mmol) en etanol (150 ml), luego se añadieron azufre (3 g, 93,5 mmol) y morfolina (24,5 ml, 280 mmol) y la mezcla se agitó a 50ºC durante la noche. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió con DCM (500 ml), se lavó con NH_4Cl ac. y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para proporcionar 26 g de una pasta negra. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-5% en ciclohexano) para dar el Compuesto C: 2-amino-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofeno-3-carboxilato de *terc*-butilo (3,46 g, 14%) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 5,58 (s a, 1H), 4,12 (dd, *J*=4,0, 3,2 Hz, 2H), 3,99 (dd, *J*=4,0, 3,2 Hz, 2H), 1,53 ppm (s, 9H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,29 min; EM *m/z*: 258 $[M+H]^+$ y compuesto D: 5-amino-2,3-dihidrotieno[2,3-b]tiofeno-4-carboxilato de *terc*-butilo (4,29 g, 16%) como un aceite amarillo. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 5,44 (s a, 1H), 3,56-3,80 (m, 2H), 3,06-3,30 (m, 2H), 1,54 ppm (s, 9H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,29 min; EM *m/z*: 256 $[M-H]^-$.

Etapa B. Ácido 2-[(3-terc-butoxicarbonil-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofen-2-il)carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico



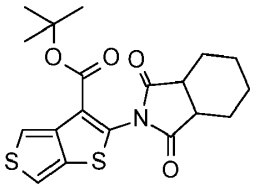
Se disolvió el 2-amino-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofeno-3-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto C: Ejemplo n.º 57, Etapa A, 3,45 g, 13,4 mmol) en THF (20 ml) y luego se añadió anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (4,13 g, 26,8 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío para proporcionar un sólido blanco. El residuo se recogió en EtOAc, se filtró y se lavó tres veces con la cantidad mínima de EtOAc. El sólido se secó al vacío para dar el ácido 2-[(3-terc-butoxicarbonil-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofen-2-il)carbamoil]ciclohexanocarboxílico (3,97 g, 72%) como un polvo blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,23 (s a, 1H), 11,04 (s, 1H), 4,14 (dd, *J*=5,0, 2,5 Hz, 2H), 4,09 (dd, *J*=5,0, 2,5 Hz, 2H), 2,92 (m, 2H), 1,97-2,11 (m, 1H), 1,82-1,96 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,56-1,64 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,31-1,50 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,53 min; EM *m/z*: 412 $[M+H]^+$.

Etapa C. 2-(1,3-Dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofeno-3-carboxilato de *terc*-butilo



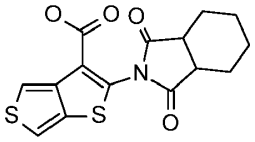
Se disolvió el ácido 2-[(3-*terc*-butoxicarbonil-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofen-2-il)carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Ejemplo n.º 57, Etapa B, 3,97 g, 9,64 mmol) en DMF (80 ml) y luego se añadieron HATU (4,77 g, 12,54 mmol) y N-metilmorfolina (1,46 g, 14,43 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se inactivó con $NaHCO_3$ (200 ml) dejando precipitar el producto. Este sólido se filtró y se lavó varias veces con agua y se secó al vacío para dar el 2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofeno-3-carboxilato de *terc*-butilo (3,38 g, 89%) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 4,22 (d, *J*=4,3 Hz, 2H), 4,19 (d, *J*=4,3 Hz, 2H), 3,13 (t a, *J*=4,6 Hz, 2H), 1,75-1,85 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,36-1,43 ppm (m, 4H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,45 min; EM *m/z*: 394 $[M+H]^+$.

Etapa D. Éster de *terc*-butilo del ácido 2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)tieno[3,4-b]tiofeno-3-carboxílico



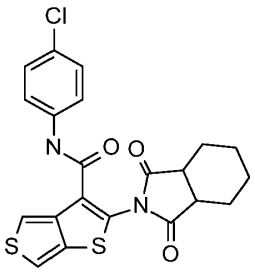
El 2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofeno-3-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo n.º 57, Etapa C, 890 mg, 2,26 mmol) se disolvió en fluorobenceno (30 ml) a TA, luego se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (770 mg; 3,39 mmol) y la mezcla marrón resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) se lavó con $NaHCO_3$ ac. (100 ml) y se extrajo con DCM (2x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para proporcionar 1,12 g de una pasta marrón. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-10% en ciclohexano) para dar el éster de terc-butilo del ácido 2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)tieno[3,4-b]tiofeno-3-carboxílico (772 mg, 87%) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 7,92 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 3,18 (t a, *J=5,4* Hz, 2H), 1,82 (m, 4H), 1,53 (s, 9H), 1,43 ppm (m, 4H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,50 min; EM *m/z:* 392 $[M+H]^+$.

Etapa E. Ácido 2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)tieno[3,4-b]tiofeno-3-carboxílico



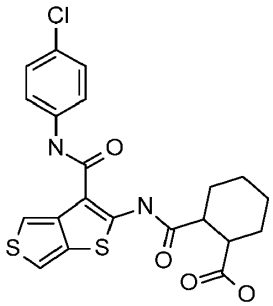
El éster de *terc*-butilo del ácido 2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)tieno[3,4-b]tiofeno-3-carboxílico (Ejemplo n.º 57, Etapa D, 480 mg, 1,23 mmol) se puso en un matraz de fondo redondo de 100 ml secado a la llama y se disolvió con HCl 4 M en 1,4-dioxano (42 ml, 168 mmol). La mezcla incolora se calentó a 100°C durante 3 h, se enfrió y se evaporó, luego se mantuvo en un desecador al vacío a TA durante la noche. La reacción se completó después de disolver de nuevo con HCl 4 M en 1,4-dioxano (25 ml, 100 mmol) y calentar durante 1 h más a 100°C. La mezcla se concentró al vacío a 60°C durante 1 h para dar el ácido 2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)tieno[3,4-b]tiofeno-3-carboxílico (412 mg, 100%) como un polvo marrón. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 13,34 (s a, 1H), 7,99 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 3,17 (m, 2H), 1,75-1,80 (m, 4H), 1,37-1,45 ppm (m, 4H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 1,80 min; EM *m/z*: 336 $[M+H]^+$.

Etapa F. N-(4-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)tieno[3,4-b]tiofeno-3-carboxamida



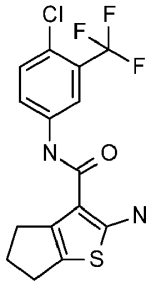
El ácido 2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)tieno[3,4-b]tiofeno-3-carboxílico (Ejemplo n.º 57, Etapa E, 412 mg, 1,23 mmol) se disolvió en DMF (4,50 ml), luego se añadieron HATU (514 mg, 1,35 mmol), 4-cloroanilina (251 mg, 1,97 mmol) y N-metilmorfolina (149 mg, 1,47 mmol) a TA. La mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante la noche a esta temperatura. La mezcla se enfrió a TA y se añadieron 100 ml de HCl 1 M para dar una suspensión blanca. Se extrajo tres veces con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 1,60 g de un sólido marrón. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-20% en ciclohexano) para dar 425 mg del producto esperado todavía contaminado con 4-cloroanilina residual. La mezcla se disolvió en DCM (20 ml) y se agitó con resina de isocianato con base de poliestireno (400 mg; 0,61 mmol) durante la noche a TA. La resina se separó por filtración y se lavó con DCM. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar la N-(4-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)tieno[3,4-b]tiofeno-3-carboxamida (388 mg, 71%) como un polvo naranja. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 10,44 (s, 1H), 7,85 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,39 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 3,12 (t a, *J*=4,7 Hz, 2H), 1,65-1,77 (m, 4H), 1,20-1,40 ppm (m, 4H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,37 min; EM *m/z*: 445 $[M+H]^+$.

Etapa G. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]tieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico

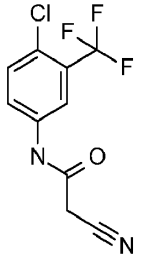


La N-(4-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)tieno[3,4-b]tiofeno-3-carboxamida (Ejemplo n.º 57, Etapa F, 577 mg, 1,30 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y agua (10 ml). A esta solución se le añadió $LiOH.H_2O$ (272 mg, 6,48 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se evaporó el THF y el residuo acuoso se diluyó con 20 ml de agua y se acidificó con HCl 1 M hasta pH 1. El precipitado se filtró, se lavó tres veces con agua hasta pH neutro y se secó al vacío para dar el ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]tieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (580 mg, 97%) como un polvo rosa. RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,25 (s, 1H), 11,89 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,75 (s a, 2H), 7,74 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,44 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 2,92 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 1H), 1,82-1,98 (m, 2H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,55-1,63 (m, 1H), 1,29-1,51 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método C) R_t = 4,21 min; EM *m/z*: 463 $[M+H]^+$.

Preparación n.º 1. 2-Amino-N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida

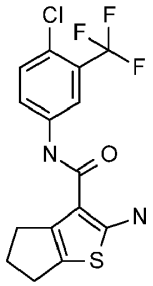


Etapa A. N-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-ciano-acetamida



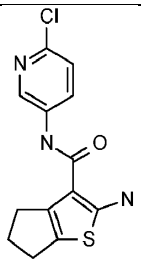
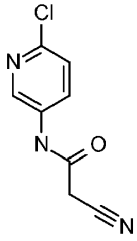
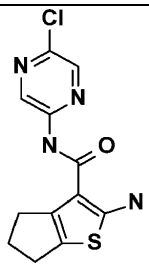
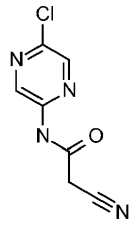
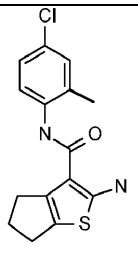
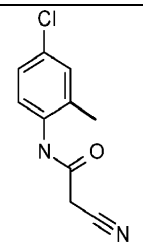
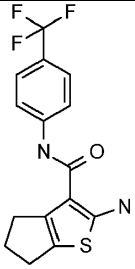
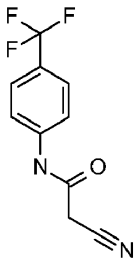
Se disolvió ácido cianoacético (283 mg; 3,3 mmol) en DCM (6,00 ml) y se añadieron sucesivamente dos gotas de DMF seguidas de cloruro de oxalilo (430 µl; 5,00 mmol) (liberación de gas). La mezcla incolora se agitó durante 1 h a TA y luego se concentró al vacío para dar un aceite negro. Se añadieron 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina (0,37 ml; 3,00 mmol) y DIEA (660 µl; 4,00 mmol) a TA al residuo negro previamente recogido en 6 ml de DCM. La mezcla negra se agitó a TA durante la noche. La reacción se diluyó con 20 ml de DCM, se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 25-50% en ciclohexano) para dar la N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-ciano-acetamida (0,229 g, 26%) como un sólido amarillo pálido. RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 10,74 (s, 1H), 8,11 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J*=8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 3,96 ppm (s, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 1,93 min; EM *m/z*: 261 $[M-H]^-$.

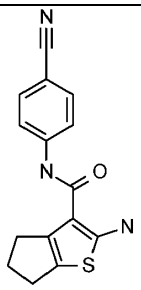
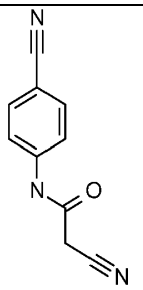
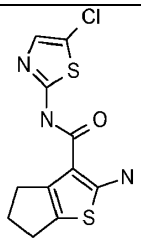
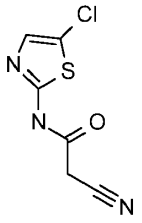
Etapa B. 2-Amino-N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida



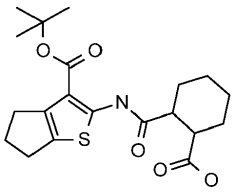
Se disolvió la N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-ciano-acetamida (Preparación n.º 1, Etapa A, 225 mg, 0,86 mmol) en etanol (3,00 ml) y luego se añadieron ciclopentanona (72 mg, 0,86 mmol), azufre (30 mg, 0,94 mmol) y morfolina (225 µl, 2,57 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió con 25 ml de DCM, se lavó con 25 ml de NH_4Cl ac. y se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido marrón. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 10-20% en ciclohexano) para dar la 2-amino-N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (0,073 g, 22%) como un aceite de naranja. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 7,97 (s, 1H), 7,85 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J*=8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 2,96 (t, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,68 (t, *J*=7,1 Hz, 2H), 2,34 (quin, *J*=7,1 Hz, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,59 min; EM *m/z*: 361 $[M+H]^+$.

Tabla 3. Los siguientes compuestos se prepararon usando el mismo procedimiento con el material de partida apropiado.

Compuesto	Estructura	Material de partida	Rt (min)	*m/z* ESI+ o ESI-
Preparación n.º 2			2,03 (Tabla 1, Método A)	294 $[M+H]^+$
Preparación n.º 3			2,22 (Tabla 1, Método A)	295 $[M+H]^+$
Preparación n.º 4			2,43 (Tabla 1, Método A)	307 $[M+H]^+$
Preparación n.º 5			2,47 (Tabla 1, Método A)	327 $[M+H]^+$

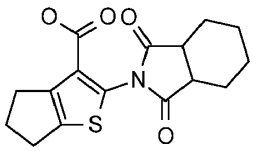
Preparación n.º 6			2,14 (Tabla 1, Método A)	284 $[M+H]^+$
Preparación n.º 7			2,24 (Tabla 1, Método A)	300 $[M+H]^+$

Preparación n.º 8. Ácido 2-[(3-*terc*-butoxicarbonil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il)carbamoil]ciclohexanocarboxílico

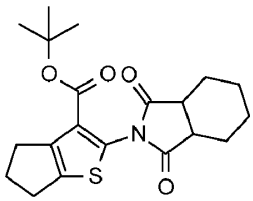


El 2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxilato de *terc*-butilo (*Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48(26), 8270-8288), (2,60 g, 10,86 mmol) se disolvió en THF (40 ml) y luego se añadió anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (3,35 g, 21,73 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío para proporcionar un sólido blanco. El residuo se volvió a suspender en MeCN, se filtró y se lavó tres veces con MeCN. El sólido se secó al vacío para dar el ácido 2-[(3-terc-butoxicarbonil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il)carbamoil]ciclohexanocarboxílico (4,08 g, 95%) como un polvo blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 12,20 (s a, 1H), 11,02 (s, 1H), 2,85-2,96 (m, 2H), 2,71-2,85 (m, 4H), 2,35 (quin, *J*=7,4 Hz, 2H), 1,96-2,12 (m, 1H), 1,81-1,96 (m, 2H), 1,57-1,76 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,29-1,48 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,64 min; EM *m/z*: 394 $[M+H]^+$.

Preparación n.º 9. Ácido 2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxílico



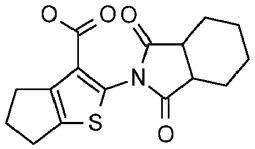
Etapa A. 2-(1,3-Dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxilato de *terc*-butilo



El ácido 2-[(3-terc-butoxicarbonil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il)carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Preparación n.º 8, 4,08 g, 10,37 mmol) se suspendió en DCM (60 ml) y luego se añadieron Et_3N (6,74 ml, 46,7 mmol) y HATU (3,94 g, 10,37 mmol) a TA. La mezcla de reacción se siguió agitando a esta temperatura durante la noche. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. El producto residual se extrajo de la capa acuosa con DCM y luego las

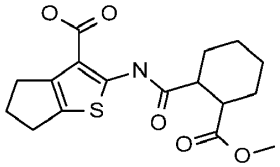
capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 5-15% en ciclohexano) para dar el 2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxilato de *terc*-butilo (3,14 g, 81%) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 3,11 (m, 2H), 2,79-2,96 (m, 4H), 2,33 (quin, J=6,9 Hz, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,37- 1,43 ppm (m, 4H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,54 min; EM *m/z*: 376 $[M+H]^+$.

Etapa B. Ácido 2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxílico

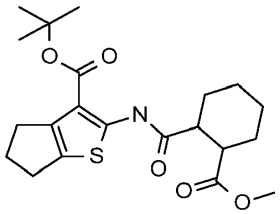


Se añadió al 2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación n.º 9, Etapa A, 3,14 g, 8,36 mmol) una mezcla de TFA (6,3 ml) en DCM (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a TA para lograr una conversión completa. La reacción de la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió algo de Et_2O y la mezcla se trató con ultrasonidos para producir una suspensión lechosa. Esta suspensión no se pudo filtrar y se concentró a sequedad para dar un polvo blanco. Este polvo se recogió dos veces más en Et_2O y se concentró para proporcionar el ácido 2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxílico (2,44 g, 91%) como un polvo blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 12,88 (s a, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,89 (q, *J*=7,3 Hz, 4H), 2,33 (quin, *J*=7,3 Hz, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,31-1,54 ppm (m, 4H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 1,84 min; EM *m/z*: 320 $[M+H]^+$.

Preparación n.º 10. Ácido 2-[(2-metoxicarbonilciclohexanocarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxílico

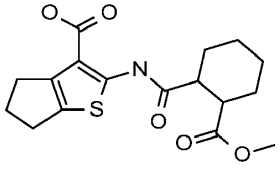


Etapa A. 2-[(2-metoxicarbonilciclohexanocarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxilato de *terc*-butilo



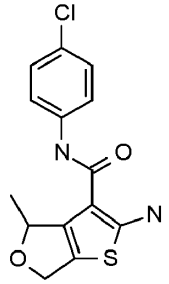
El ácido 2-[(3-terc-butoxicarbonil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il)carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Preparación n.º 8, 29,7 g, 75,5 mmol) se suspendió en una mezcla de Et_2O (300 ml) y MeOH (30 ml) para proporcionar una mezcla heterogénea blanca. Se añadió cuidadosamente gota a gota trimetilsilildiazometano 2 M en hexanos (113 ml, 226 mmol) durante 50 min. La mezcla de reacción de color amarillo pálido se agitó a TA durante 3 h. Se añadió nuevamente MeOH (30 ml) y la reacción se detuvo después de 1 hora más una vez que se observó conversión completa. La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se añadieron gota a gota con precaución 25 ml de ácido fórmico con formación de un precipitado. A la mezcla de reacción se le vertió agua (200 ml) y el producto se extrajo con DCM (300 ml x 2). Esta fase orgánica se lavó con K_2CO_3 ac. (200 ml), luego salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para proporcionar un polvo blanquecino que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-5% en ciclohexano) para dar el 2-[(2-metoxicarbonilciclohexanocarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxilato de *terc*-butilo (23,6 g; 69%) como un sólido blanco. LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,55 min; EM *m/z*: 408 $[M+H]^+$.

Etapa B. Ácido 2-[(2-metoxicarbonilciclohexanocarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxílico



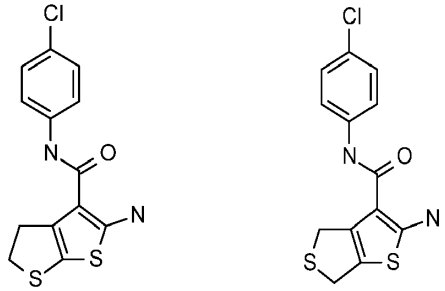
El 2-[(2-metoxicarbonilciclohexanocarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación n.º 10, Etapa A, 15,0 g, 36,8 mmol) se disolvió en DCM (300 ml) y posteriormente se añadió TFA (150 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA y luego se concentró a presión reducida. El residuo se recogió tres veces en Et_2O y se concentró para proporcionar el ácido 2-[(2-metoxicarbonilciclohexanocarbonil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxílico (12,0 g, 100%) como un polvo azul pálido. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 13,00 (s a, 1H), 11,25 (s a, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,91-3,05 (m, 2H), 2,68-2,87 (m, 4H), 2,30 (quin, *J*=7,3 Hz, 2H), 1,80-2,10 (m, 3H), 1,66-1,79 (m, 1H), 1,50-1,65 (m, 1H), 1,29-1,48 ppm (m, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 1,38 min; EM *m/z*: 352 $[M+H]^+$.

Preparación n.º 11. 2-Amino-N-(4-clorofenil)-4-metil-4,6-dihidrotieno[2,3-c]furan-3-carboxamida



La N-(4-clorofenil)-2-ciano-acetamida (*Organic & Biomolecular Chemistry*, 2015, 13(27), 7487-7499), (250 mg, 1,28 mmol) se disolvió en etanol (4,00 ml) y luego se añadieron 2-metiltetrahidrofuran-3-ona (130 mg, 1,30 mmol), azufre (45 mg, 1,41 mmol) y morfolina (335 µl, 3,85 mmol) y la mezcla se agitó a 50ºC durante la noche. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió con DCM, se lavó con NH_4Cl ac. y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para proporcionar una espuma naranja. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-50% en ciclohexano) para dar la 2-amino-N-(4-clorofenil)-4-metil-4,6-dihidrotieno[2,3-c]furan-3-carboxamida (0,098 g, 23%) como un aceite de naranja. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz): δ = 9,01 (s, 1H), 7,60 (dd, *J*=6,7, 2,2 Hz, 2H), 7,35 (dd, *J*=6,7, 2,2 Hz, 2H), 6,99 (s, 2H), 5,58 (ddd, *J*=5,6, 4,3, 2,0 Hz, 1H), 4,85 (dd, *J*=10,7, 4,3 Hz, 1H), 4,78 (dd, *J*=10,7, 2,0 Hz, 1H) 1,21 (d, *J*=5,6 Hz, 3H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,02 min; EM *m/z*: 308 $[M+H]^+$.

Preparación n.º 12. 5-Amino-N-(4-clorofenil)-2,3-dihidrotieno[2,3-b]tiofeno-4-carboxamida y 2-amino-N-(4-clorofenil)-4,6-dihidrotieno[3, 4-b]tiofeno-3-carboxamida



La N-(4-clorofenil)-2-ciano-acetamida (*Organic & Biomolecular Chemistry*, 2015, 13(27), 7487-7499), (500 mg, 2,57 mmol) se disolvió en etanol (8,00 ml) y luego se añadieron tetrahidrotiofen-3-ona (220 µl, 2,57 mmol), azufre (91 mg, 2,84 mmol) y morfolina (675 µl, 7,72 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió con DCM, se lavó con NH_4Cl ac. y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para proporcionar 930 mg de una pasta negra. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-20% en ciclohexano) para dar el Compuesto A: 5-amino-N-(4-clorofenil)-2,3-dihidrotieno[2,3-b]tiofeno-4-carboxamida (0,089 g, 9%) como un sólido negro amorfo. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7,83 (s a, 1H), 7,48 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,30 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 5,70 (s a, 2H), 3,79 (t, *J*=8,0 Hz, 2H), 3,30 ppm (t, *J*=8,0 Hz, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,23 min; EM *mlz*: 311 $[M+H]^+$ y compuesto B: 2-amino-N-(4-clorofenil)-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofeno-3-carboxamida (0,059 g, 7%) como un sólido marrón amorfo. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7,56 (s a, 1H), 7,46 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,29 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 5,94 (s a, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,07 ppm (m, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método A) R_t = 2,23 min; EM *m/z*: 311 $[M+H]^+$

Suministro de compuestos comerciales

Se han preparado algunos compuestos ya descritos en la bibliografía: Compuesto 43, Compuesto 48, Compuesto 50 y Compuesto 76. Otros compuestos se han adquirido a través de proveedores comerciales tales como Vitas-M Laboratory Ltd; Enamina o Princeton BioMolecular Research Inc.

Compuesto 58: Vitas-M Laboratory, Ltd., n.º de Ref.

Compuesto 59: Vitas-M Laboratory, Ltd., n.º de Ref.

Compuesto 60: Vitas-M Laboratory, Ltd., n.º de Ref.

Compuesto 62: Vitas-M Laboratory, Ltd., n.º de Ref. STK097973

Compuesto 63: Vitas-M Laboratory, Ltd., n.º de Ref. STK470711

Compuesto 64: Vitas-M Laboratory, Ltd., n.º de Ref. STK470961

Compuesto 65: Vitas-M Laboratory, Ltd., n.º de Ref. STK471010

Compuesto 66: Vitas-M Laboratory, Ltd., n.º de Ref. STK470994

Compuesto 67: Princeton BioMolecular Research, Inc., n.º de Ref. OSSL-225782

Compuesto 68: Vitas-M Laboratory, Ltd., n.º de Ref. STK471002

Compuesto 69: Vitas-M Laboratory, Ltd., n.º de Ref. STK470996

Compuesto 70: Vitas-M Laboratory, Ltd., Ref. STK471315

Compuesto 71: Princeton BioMolecular Research, Inc., n.º de Ref. OSSL-226027

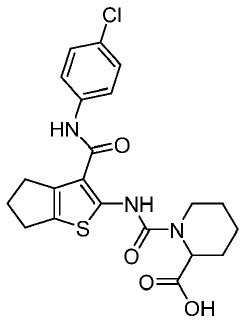
Compuesto 72: Vitas-M Laboratory, Ltd., n.º de Ref. STK468832

Compuesto 73: Vitas-M Laboratory, Ltd., n.º de Ref. STK471548

Compuesto 74: Vitas-M Laboratory, Ltd., n.º de Ref. STK471249

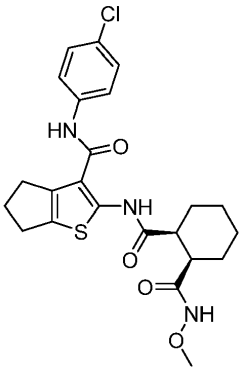
Compuesto 75: Enamina, n.º de Ref. Z283671592

Ejemplo n.º 58. Ácido 1-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]piperidina-2-carboxílico (Compuesto 89)



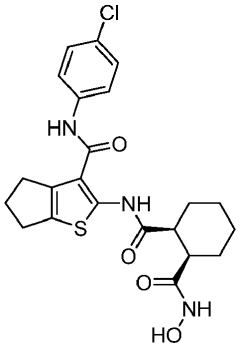
A una solución de 2-amino-N-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (*Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2003, 13 (2), 185-186) (234 mg, 0,8 mmol) en DCM (5 ml) agitada a 0°C, se añadió piridina (160 µl, 2 mmol), seguido de cloroformiato de 4-nitrofenilo (202 mg, 1 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron hidrocloruro de pipecolinato de metilo (358 mg, 2 mmol) y Et_3N (427 µl, 3 mmol) a la mezcla de reacción agitada. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con MeOH/THF 1:1 (20 ml), NaOH 1 N (3 ml) y agua (5 ml) y la mezcla se calentó a 50°C durante 1,5 h. Se añadió EtOAc (70 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con NaOH 0,1 N (2x). Las fases acuosas combinadas se acidificaron con HCl 1 N y se extrajeron con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y concentraron al vacío para proporcionar un residuo, que se suspendió en EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró para dar el ácido 1-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]piperidina-2-carboxílico (25 mg, 8%) como un sólido blanco. RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,94 (s a, 1H), 11,19 (s, 1H), 9,02 - 8,96 (m, 1H), 7,67 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,9 Hz , 2H), 4,81 (s, 1H), 3,69 - 3,68 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,07 - 2,99 (m, 2H), 2,81 (dd, J=7,0, 7,0 Hz, 2H), 2,42 - 2,33 (m, 2H), 2,18 (d, J=12,5 Hz, 1H), 1,77 - 1,65 (m, 3H), 1,47 - 1,37 (m, 1H), 1,26 - 1,07 (m, 1H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 5,43 min; EM *m/z*: 448 $[M+H]^+$

Ejemplo n.º 59. N1-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]-tiofen-2-il]-N2-metoxi-ciclohexano-1,2-dicarboxamida (Compuesto 88)



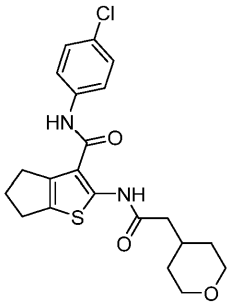
A una solución de N-(4-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Compuesto 54, 50 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) se añadió hidrocloruro de metoxiamina (97 mg, 1,17 mmol) y DIEA (203 µl, 1,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con una mezcla de Et_2O/EtOAc 1:1 (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 20-100% en isohexano), luego por RP-HPLC (Tabla 2, Método 3) para dar la N1-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]-tiofen-2-il]-N2-metoxi-ciclohexano-1,2-dicarboxamida (15 mg, 27%) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,42 (d, J=8,8 Hz, 2H), 3,46 (s , 3H), 3,01 (d, J=6,2 Hz, 2H), 2,82 (dd, J=7,0, 7,0 Hz, 2H), 2,75 - 2,64 (m, 2H), 2,43 - 2,32 (m, 2H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,63 - 1,47 (m, 2H), 1,44-1,28 (m, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 5,37 min; EM *m/z*: 498,1 $[M+Na]^+$.

Ejemplo n.º 60. N-(4-clorofenil)-2-[[2-(hidroxicarbamoil)ciclohexanocarbonil]amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Compuesto 90)



A una solución de N-(4-clorofenil)-2-(1,3-dioxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroisoindol-2-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Compuesto 54, 105 mg, 0,24 mmol) en DMF (2,5 ml) se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (170 mg, 2,45 mmol) y DIEA (426 µl, 2,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 días. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con una mezcla de EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron al vacío. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-100% en isohexano, luego con NH_3 2 M/DCM al 10% luego por RP-HPLC (Tabla 2, Método 3) para dar la N-(4-clorofenil)-2-[[2-(hidroxicarbamoil)ciclohexanocarbonil]amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (32 mg, 37%) como un sólido amarillo pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ d 11,33 (s a, 1H), 10,37 (s a, 1H), 9,13 (s a, 1H), 8,57 (s a, 1H), 7,69 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,40 (d , J=8,0 Hz, 2H), 3,07-2,95 (s, 2H), 2,84 -2,67 (m, 3H), 2,39-2,31 (m, 2H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 2,00-1,90 (m , 1H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,50-1,28 (m, 4H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 5,06 min; EM *m/z*: 462 $[M+H]^+$.

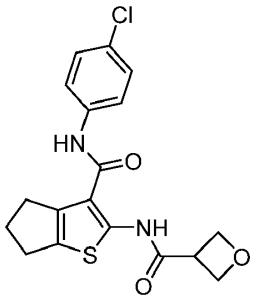
Ejemplo n.º 61. N-(4-clorofenil)-2-[(2-tetrahidropiran-4-ilacetil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Compuesto 81, referencia)



A una suspensión agitada de 2-amino-N-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (*Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2003, 13 (2), 185-186) (150 mg, 0,514 mmol), ácido tetrahidropiran-4-carboxílico (134 mg, 1,02 mmol), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (275 mg, 1,08 mmol) y DMAP (19 mg, 0,154 mmol) en MeCN (2,5 ml) se añadió Et_3N (214 µl, 1,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N, solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 3) para dar N-(4-clorofenil)-2-[(2-tetrahidropiran-4-ilacetil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (57 mg, 26%) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,94 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,40 (d, J=8,9 Hz, 2H), 3,80 (dd, J= 2,5, 11,4 Hz, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,94 (dd, J=7,0, 7,0 Hz, 2H), 2,82 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 2H), 2,41 - 2,33 (m, 4H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,56 (dd, J=1,7, 12,7 Hz, 2H), 1,29 - 1,17 (m, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 5,60 min; EM *m/z*: 441 $[M+Na]^+$

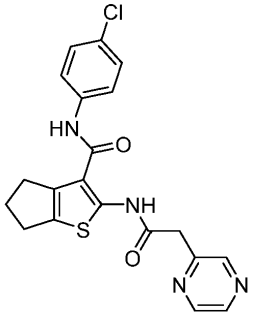
Los siguientes compuestos se prepararon usando el mismo procedimiento con el material de partida apropiado.

Ejemplo n.º 62. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]oxetano-3-carboxamida (Compuesto 94, referencia)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 61 usando ácido oxetano-3-carboxílico como material de partida (rendimiento 12%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 10,94 - 10,91 (m, 1H), 9,56 - 9,49 (m, 1H), 7,70 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,39 (d, J=8,9 Hz, 2H), 4,73 - 4,63 (m, 4H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 2,96 - 2,80 (m, 4H), 2,42 - 2,31 (m, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 5,09 min; EM *m/z:* 377 $[M+H]^+$.

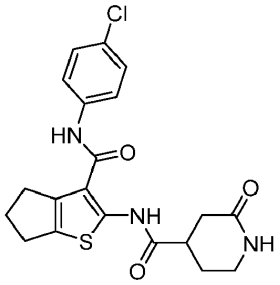
Ejemplo n.º 63. N-(4-clorofenil)-2-[(2-pirazin-2-ilacetil)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Compuesto 78, referencia)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 61 utilizando el ácido 2-pirazinacarboxílico como material de partida (rendimiento 4%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 11,33 (s a, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,60 - 8,56 (m, 2H), 7,71 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,7 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,94 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 2H), 2,83 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 2H), 2,36 (dd, J=5,8, 13,3 Hz, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 5,08 min; EM *m/z*: 413 $[M+H]^+$.

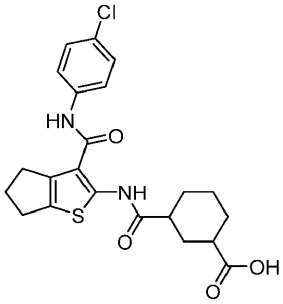
Ejemplo n.º 64. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-2-oxo-piperidina-4-carboxamida

(Compuesto 101, referencia)



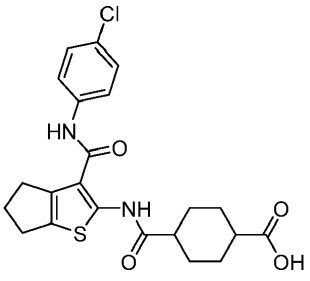
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 61 usando el ácido 2-oxopiperidina-4-carboxílico como material de partida (rendimiento 42%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 11,09 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,8 Hz, 2H), 3,18 - 3,13 (m, 2H), 3,06 - 3,01 (m, 1H), 2,99 - 2,91 (m, 2H), 2,83 (dd, J=6,7, 6,7 Hz, 2H), 2,40 - 2,32 (m, 4H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 1H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 4,56 min; EM *m/z*: 418 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 65. Ácido 3-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 99, referencia)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 61 usando el éster 1-metílico del ácido 1,3-ciclohexanodicarboxílico como material de partida. El residuo (0,514 mmol) se diluyó en THF/MeOH 1:1 (5 ml) y se añadió NaOH 1 M (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, luego se diluyó con DCM (30 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 3) para dar el ácido 3-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (57 mg, 25%) como un aceite de color amarillo pálido. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,14 - 12,13 (m, 1H), 11,09 - 11,08 (m, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,9 Hz, 2H), 2,97 (dd, J=7,0, 7,0 Hz, 2H), 2,82 (dd, J=7,1, 7,1 Hz, 2H), 2,56 - 2,54 (m, 1H), 2,42 - 2,26 (m, 3H), 2,11 - 2,06 (m, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 3H), 1,46 - 1,19 (m, 4H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 5,36 min; EM *m/z*: 447,2 $[M+H]^+$.

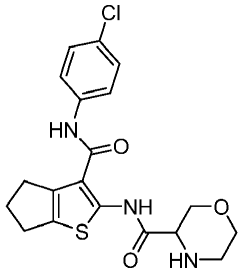
Ejemplo n.º 66 y Ejemplo n.º 67. Ácido 4-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico, isómeros cis y trans (Compuesto 97 y 98, referencias)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 66 usando el éster 1-metílico del ácido 1,4-ciclohexanodicarboxílico como material de partida. El residuo (0,514 mmol) se diluyó en THF/MeOH 1:1 (5 ml) y se añadió NaOH 1 M (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, luego se diluyó con DCM (30 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 3) para dar 2 isómeros: isómero A, Compuesto 97 (24 mg, 10%) e isómero B Compuesto 98 (9 mg, 4%). Compuesto 97 RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,07 (s a, 1H), 11,10 (s a, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 2H), 7,42 - 7,39 (m, 2H), 2,97 (dd, J=7,0, 7,0 Hz, 2H), 2,82 (dd, J=7,1, 7,1 Hz, 2H), 2,47 - 2,33 (m, 3H), 2,24 - 2,16 (m, 1H), 1,98- 1,91 (m, 3H), 1,46 - 1,32 (m, 4H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 5,27 min; EM *m/z*: 447,2 $[M+H]^+$.

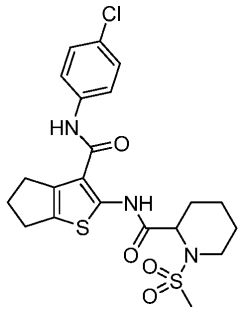
Compuesto 98 RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 12,13 (s a, 1H), 11,16 (s a, 1H), 9,31 (s a, 1H), 7,70 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,9 Hz, 2H), 2,98 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 2H), 2,82 (dd, J=7,0, 7,0 Hz, 2H), 2,58 (d, J=3,6 Hz, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 2H), 1,73 - 1,55 (m, 6H), 1,47 - 1,33 (m, 1H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t= 5,36 min; EM *m/z*: 447,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 68. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]morfolina-3-carboxamida (Compuesto 103, referencia)



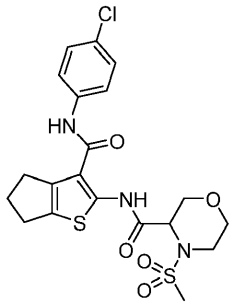
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 61 usando el éster 4-terc-butílico del ácido morfolina-3,4-dicarboxílico como material de partida. El residuo (0,139 mmol) se diluyó en MeOH/DCM 3:1 (2 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con DCM (30 ml). La fase orgánica se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 3) para dar la N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]morfolina-3-carboxamida (38 mg, 67%) como un sólido amarillo pálido. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 10,04 (s a, 1H), 7,68 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,41 - 7,38 (m, 2H), 3,84 (dd, J=3,6, 11,2 Hz, 1H), 3,75 - 3,59 (m, 3H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 2,99 - 2,77 (m, 6H), 2,40 - 2,30 (m, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 3,58 min; EM *m/z*: 406 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 69. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-1-metilsulfonil-piperidina-2-carboxamida (Compuesto 100, referencia)



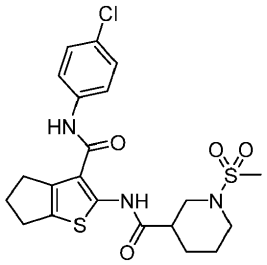
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 68 usando ácido 1-terc-butoxicarbonilpiperidina-2-carboxílico como material de partida. Después del tratamiento con HCl 4 N en dioxano, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se usó en forma bruta en la siguiente etapa. El residuo (0,197 mmol) se suspendió en DCM (0,6 ml) y se añadió cloruro de metanosulfonilo (22,9 µl, 0,296 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y se diluyó con DCM (40 ml). La fase orgánica se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 3) para dar la N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-1-metilsulfonil-piperidina-2-carboxamida (43 mg, 45%) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 11,55 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,9 Hz, 2H), 4,77 (d, J= 4,7 Hz, 1H), 3,74 (d, J=13,4 Hz, 1H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,00 (dd, J=7,0, 7,0 Hz, 2H), 2,85 (dd, J=7,1, 7,1 Hz, 2H), 2,44 - 2,34 (m, 2H), 2,18 (d, J=14,1 Hz, 1H), 1,76 - 1,54 (m, 3H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,35 - 1,23 (m, 1H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 5,61 min; EM *m/z:* 480 $[M-H]^-$.

Ejemplo n.º 70. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-4-metilsulfonil-morfolina-3-carboxamida (Compuesto 93, referencia)



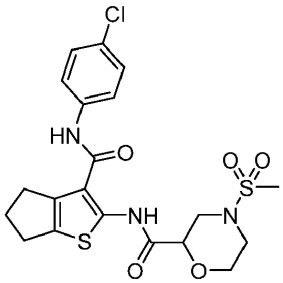
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 69 utilizando la N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]morfolina-3-carboxamida (Ejemplo n.º 68) como material de partida en la etapa de sulfonilación. El residuo se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 3) para dar la N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-4-metilsulfonil-morfolina-3-carboxamida (15 mg, 15%) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 11,57 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,7 Hz, 2H), 4,66 (d, J= 1,7 Hz, 1H), 4,28 (d, J=11,9 Hz, 1H), 3,83 - 3,77 (m, 1H), 3,69 (dd, J=3,7, 12,1 Hz, 1H), 3,63 - 3,38 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,98 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,86 (dd, J=6,7, 6,7 Hz, 2H), 2,39 (dd, J=6,9, 6,9 Hz, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 5,15 min; EM *m/z:* 506 $[M+Na]^+$.

Ejemplo n.º 71. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-1-metilsulfonil-piperidina-3-carboxamida (Compuesto 95, referencia)



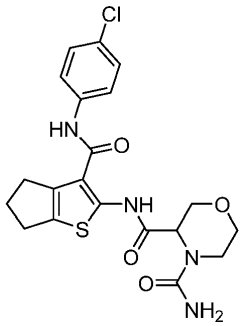
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 69 usando el ácido 1-terc-butilcarbonilpiperidina-3-carboxílico como material de partida. El residuo se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 3) para dar la N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-1-metilsulfonil-piperidina-3-carboxamida (67 mg, 55%) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 11,14 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,40 (d, J=8,9 Hz, 2H), 3,70 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 3,51 (d, J=10,9 Hz, 1H), 2,97 - 2,91 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,87 - 2,78 (m, 4H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,81 (dd, J=3,2, 6,1 Hz, 1H), 1,54 (dd, J=9,2, 9,2 Hz, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 5,36 min; EM *m/z:* 481,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 72. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-4-metilsulfonil-morfolina-2-carboxamida (Compuesto 86, referencia)



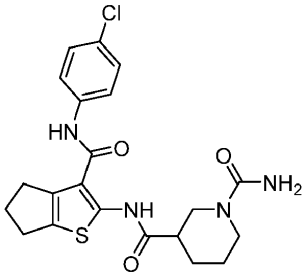
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 69 usando el ácido 4-terc-butilcarbonilmorfolin-2-carboxílico como material de partida. El residuo se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 3) para dar la N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-4-metilsulfonil-morfolina-2-carboxamida (74 mg, 61%) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 11,68 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,42 (d, J=8,9 Hz, 2H), 4,41 (dd, J= 3,0, 10,2 Hz, 1H), 4,14 (d, J=11,3 Hz, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 3,39 (d, J=11,6 Hz, 1H), 3,04 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 2H), 2,97-2,83 (m, 7H), 2,45 - 2,35 (m, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método E) R_t = 5,23 min; EM *m/z:* 483,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 73. N3-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]morfolina-3,4-dicarboxamida (Compuesto 82)



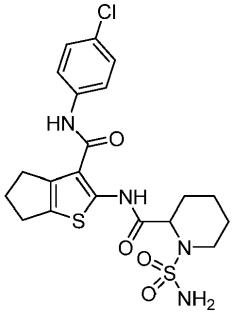
A una solución agitada del Ejemplo 68 (89 mg, 0,197 mmol) en DCM (0,6 ml) se añadió isocianato de trimetilsililo (40 µl, 0,296 mmol) y Et_3N (82 µl, 0,591 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h. La mezcla se diluyó con DCM (40 ml), la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 3) para dar la N3-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]morfolina-3,4-dicarboxamida (19 mg, 21%) como un sólido blanquecino. RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 11,41 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,34 (s, 2H), 4,73 - 4,73 (m, 1H), 4,26 (d, J=11,7 Hz, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,57 (dd, J=3,9, 11,8 Hz, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 3,24 - 3,18 (m, 1H), 3,00 (d, J=6,3 Hz, 2H), 2,84 (dd, J=7,1, 7,1 Hz, 2H), 2,43 - 2,32 (m, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 4,42 min; EM *m/z:* 449 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 74. N3-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]piperidina-1,3-dicarboxamida (Compuesto 92, referencia)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 73 utilizando el ácido 1-terc-butilcarbonilpiperidina-3-carboxílico como material de partida. El residuo se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 4) para dar el compuesto del título (74 mg, 64%) como un sólido blanquecino. RMN ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 11,10 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,40 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,95 (s, 2H), 4,06 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,84 (d, J=12,8 Hz, 1H), 3,17 (d, J=5,2 Hz, 3H), 2,95 (dd, J=7,0, 7,0 Hz, 2H), 2,87 - 2,77 (m, 2H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,40 - 2,33 (m, 2H), 1,96 (d, J=10,8 Hz, 1H), 1,65 - 1,54 (m, 1H), 1,41 - 1,33 (m, 1H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 4,76 min; EM *m/z:* 447,3 $[M+H]^+$.

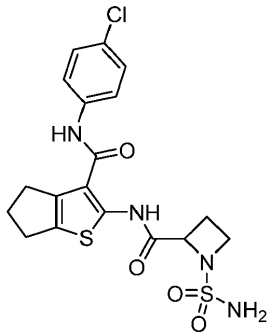
Ejemplo n.º 75. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-1-sulfamoil-piperidina-2-carboxamida (Compuesto 80, referencia)



A una solución agitada de isocianato de clorosulfonilo (26 µl, 0,3 mmol) en DCM (2,5 ml) a 0°C, se añadió t-BuOH (29 µl, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, antes de añadir la mezcla a una solución de N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]piperidina-2-carboxamida (88 mg, 0,2 mmol), que se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 68, utilizando ácido 1-terc-butoxicarbonilpiperidina-2-carboxílico como material de partida, en DCM (2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml). La fase orgánica se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM/MeOH 1:5 (1,2 ml) y se añadió HCl 4 N

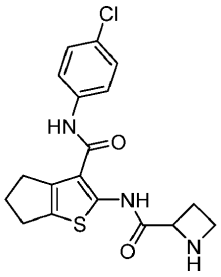
en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA, luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 3) para dar el compuesto del título (19 mg, 19%) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 11,53 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,94 (s, 2H), 4,54 (d, J=3,4 Hz, 1H), 3,69 (d, J=13,7 Hz, 1H), 3,11 - 2,93 (m, 3H), 2,89 - 2,81 (m, 2H), 2,42 - 2,36 (m, 2H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 1,87 - 1,81 (m, 1H), 1,65 - 1,57 (m, 2H), 1,44 (d, J=12,3 Hz, 1H), 1,29 (dd, J=13,0, 13,0 Hz, 1H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 1,46 min; EM *m/z:* 481 $[M-H]^-$.

Ejemplo n.º 76. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-1-sulfamoil-azetidina-2-carboxamida (Compuesto 102, referencia)



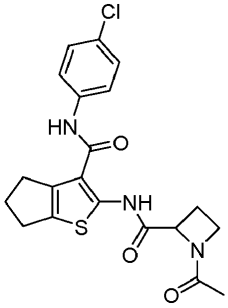
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 75 usando el ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-2-carboxílico como material de partida. El residuo se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 3) para dar el compuesto del título (29 mg, 18%) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 11,72 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,22 (s, 2H), 4,62 (dd, J=8,5, 8,5 Hz, 1H), 3,84 (q, J=8,5 Hz, 1H), 3,64 - 3,61 (m, 1H), 3,03 (d, J=5,4 Hz, 2H), 2,85 - 2,81 (m, 2H), 2,43 - 2,22 (m, 4H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 4,73 min; EM *m/z:* 455 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 77. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]azetidina-2-carboxamida (Compuesto 96, referencia)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 68 usando el ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-2-carboxílico como material de partida. El residuo se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 3) para dar el compuesto del título (25 mg, 40%) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,60 (s a, 1H), 8,34 (s a, 1H), 7,68 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,34 (d, J=8,9 Hz, 2H), 4,75 (dd, J =8,6, 8,6 Hz, 1H), 3,83 (q, J=8,8 Hz, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 2,97 - 2,90 (m, 2H), 2,78 - 2,64 (m, 3H), 2,47 - 2,25 (m, 4H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 3,43 min; EM *m/z:* 376 $[M+H]^+$.

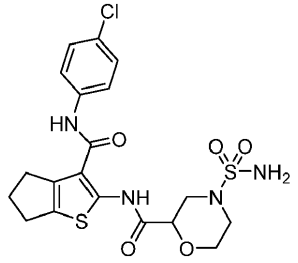
Ejemplo n.º 78. 1-Acetil-N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]azetidina-2-carboxamida (Compuesto 84)



A una solución agitada de N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]azetidina-2-carboxamida (Ejemplo n.º 77) (130 mg , 0,347 mmol) en DCM (1 ml) se añadió anhídrido acético (49 µl, 0,520 mmol).

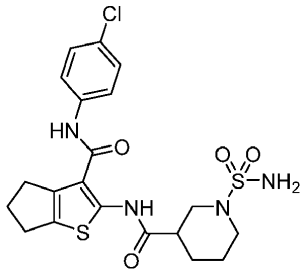
La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con DCM (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 3) para dar el compuesto del título (16 mg, 11%) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ (mezcla de rotámeros) 11,43 (s, 1H), 9,43 (s, 0,3H), 9,33 (s, 0,7H), 7,69 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J =8,9 Hz, 2H), 5,13 (dd, J=5,4, 9,2 Hz, 0,3H), 4,80 (dd, J=6,0, 9,3 Hz, 0,7H), 4,17 - 4,04 (m, 1,4H), 3,86 - 3,78 (m, 0,6H), 2,98 (dd, J=7,0, 7,0 Hz, 2H), 2,85 (dd, J=7,0, 7,0 Hz, 2H), 2,60 - 2,56 (m, 1H), 2,43 - 2,23 (m, 3H), 1,84 (s, 2H), 1,72 (s, 1H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 4,78 min; EM *m/z:* 418 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 79. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-4-sulfamoil-morfolina-2-carboxamida (Compuesto 87, referencia)



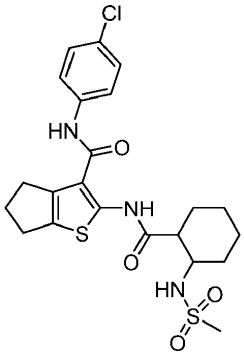
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 75 usando el ácido 4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-2-carboxílico como material de partida. El residuo se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 3) para dar el compuesto del título (61 mg, 50%) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 11,66 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,42 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,96 (s, 2H), 4,40 (dd, J=2,9, 10,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 3,76 - 3,61 (m, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 3,04 (dd, J=6,4, 6,4 Hz, 2H), 2,86 (dd, J=7,1, 7,1 Hz, 2H), 2,72 (dt, J=3,3, 11,7 Hz, 1H), 2,62 (t, J=11,1 Hz, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 5,01 min; EM *m/z:* 485,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 80. N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]-1-sulfamoil-piperidina-3-carboxamida (Compuesto 83, referencia)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 75 utilizando el ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-piperidinacarboxílico como material de partida. El residuo se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 3) para dar el compuesto del título (97 mg, 80%) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 11,15 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,78 (s, 2H), 3,61 - 3,58 (m, 1H), 3,40 (d, J=11,6 Hz, 1H), 2,95 (dd, J=6,1, 6,1 Hz, 2H), 2,87 - 2,76 (m, 3H), 2,69 - 2,61 (m , 1H), 2,54 - 2,53 (m, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 2H), 1,93 (d, J=12,2 Hz, 1H), 1,82 - 1,76 (m, 1H), 1,61 - 1,42 (m, 2H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 5,07 min; EM *m/z:* 483,2 $[M+H]^+$.

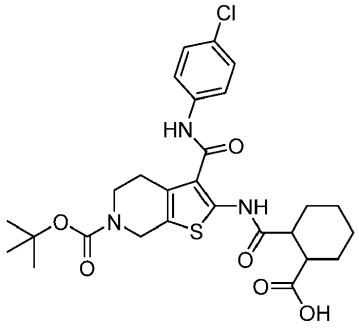
Ejemplo n.º 81. N-(4-clorofenil)-2-[[(1S,2R)-2-(metanosulfonamido)ciclohexanocarbonil]amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida (Compuesto 85, referencia)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 61 utilizando el ácido cis 2-[[(1,1-

dimetiletoxi)carbonil]amino]ciclohexanocarboxílico (0,7 mmol) como material de partida. El residuo se disolvió en TFA/DCM 1:3 (4 ml) y la solución se agitó a TA durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se cargó en un cartucho SCX-2 de 2 g, se lavó con MeOH (2 VC) y luego se eluyó con NH_3 2 N en MeOH (2 VC). Las fracciones se concentraron al vacío para dar 63 mg de compuesto, que se usó bruto en la siguiente etapa. El residuo (0,14 mmol) se suspendió en DCM (1,5 ml) y se añadieron cloruro de metanosulfonilo (13,3 µl, 0,17 mmol) y Et_3N (30 µl, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y se diluyó con DCM (40 ml. La fase orgánica se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (Tabla 2, Método 3) para dar el compuesto del título (15 mg, 21%) como un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ = 11,20 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,86 - 3,85 (m, 1H), 2,99 (dd, J=6,8, 6,8 Hz, 2H), 2,87 - 2,77 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,42 - 2,32 (m, 2H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,68 - 1,55 (m, 4H), 1,43 - 1,38 (m, 1H), 1,25 - 1,22 (m, 1H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 5,54 min; EM *m/z:* 496,1 $[M+H]^+$.

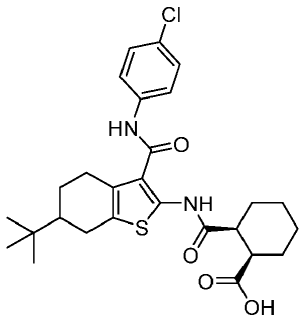
Ejemplo n.º 82. Ácido 2-[[6-terc-butoxicarbonil-3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 91)



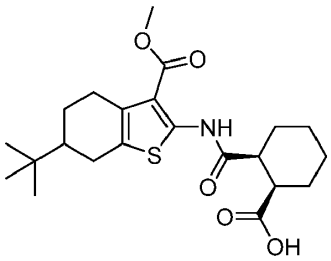
El 2-amino-3-((4-clorofenil)carbamoil)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación n.º 13, 1 g, 2,45 mmol) se disolvió en dioxano (10 ml), luego se añadió anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (1,7 g, 11 mmol) y la mezcla se agitó a 100ºC durante la noche. La mezcla se enfrió a TA y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 0-60% en isohexano) para dar el 3-((4-clorofenil)carbamoil)-2-(1,3-dioxooctahidro-2H-isoindol-2-il)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridin-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (834 mg, 63%) como un sólido amarillo.

Se añadió NaOH 1 N (2,3 ml, 2,3 mmol) a una solución de 3-((4-clorofenil)carbamoil)-2-(1,3-dioxooctahidro-2H-isoindol-2-il)-4,7-dihidrotieno[2,3-c]piridina-6(5H)-carboxilato de *terc*-butilo (316 mg, 0,58 mmol) en THF (7 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N (pH 2) y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título (162 mg, 49%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,13 - 12,08 (s a, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 2H), 7,41 - 7,38 (m, 2H), 4,55 - 4,40 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,85 - 2,69 (m, 4H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 5H), 1,43 (s, 9H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 5,67 min; EM *m/z:* 562,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo n.º 83. Ácido 2-[[6-terc-butil-3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 79)

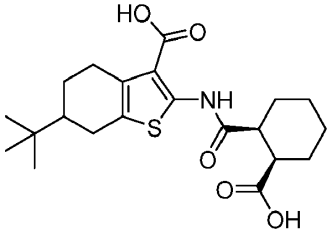


Etapa A: Ácido 2-((6-(terc-butil)-3-(metoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)carbamoil)ciclohexano-1-carboxílico



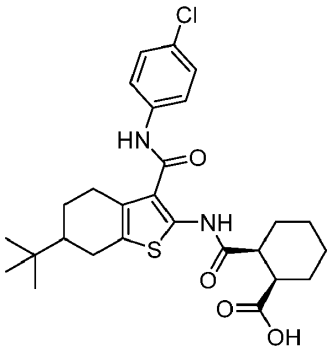
Una mezcla de éster metílico del ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico, 2-amino-6-(1,1-dimetiletil)-4,5,6,7-tetrahidro-, (774 mg, 2,9 mmol) y anhídrido cis-1,2-ciclohexanodicarboxílico (2,25 g, 14,6 mmol) en dioxano (20 ml) se calentó a reflujo durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con HCl 0,1 N (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa B: Ácido 6-(terc-butil)-2-(2-carboxiciclohexano-1-carboxamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-3-carboxílico



El ácido 2-((6-(terc-butil)-3-(metoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-il)carbamoil)ciclohexano-1-carboxílico (1,22 g, 2,9 mmol) se disolvió en MeOH/THF 1:1 (10 ml) y se añadió LiOH (750 mg, 17,6 mmol) en H_2O (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se acidificó con HCl 0,1 N. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró en isohexano para dar el ácido 6-(terc-butil)-2-(2-carboxiciclohexano-1-carboxamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-3-carboxílico (1,2 g, 100%) y se utilizó como tal en la siguiente etapa.

Etapa C: Ácido 2-[[6-terc-butil-3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico (Compuesto 79)



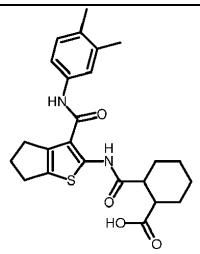
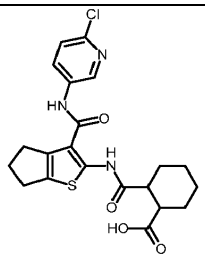
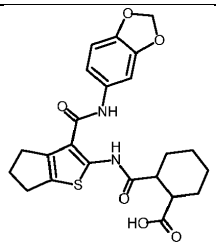
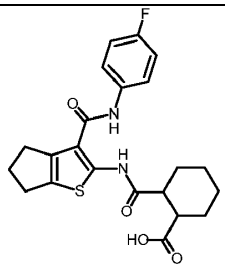
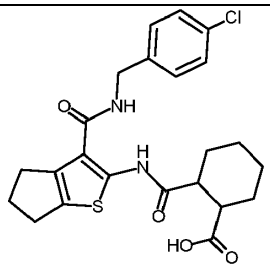
A una mezcla de ácido 6-(terc-butil)-2-(2-carboxiciclohexano-1-carboxamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-3-carboxílico (200 mg, 0,49 mmol), DIEA (409 µl, 2,4 mmol) en DMF (5 ml), se añadió HATU (380 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y luego se añadió 4-cloroanilina (102 mg, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50ºC durante 1 h. Se añadieron 4-cloroanilina (102 mg, 0,8 mmol) y HATU (200 mg, 0,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50ºC durante 2 h. A continuación, se añadió NaOH 1 N (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50ºC durante 25 min. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ ac., se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por trituración en EtOAc/isohexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg, 10%). RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,10 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J=8,9 Hz, 2H), 2,91 - 2,88 (m, 1H), 2,79 - 2,65 (m, 4H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 2H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,71 - 1,66 (m , 2H), 1,48 - 1,36 (m, 5H), 1,28 - 1,16 (m, 1H), 0,92 (s, 9H). LC/MS (Tabla 1, Método D) R_t = 6,28 min; EM *m/z:* 517,3 $[M+H]^+$.

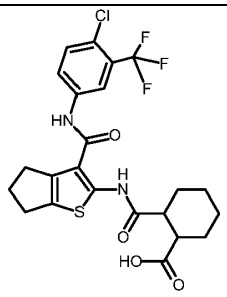
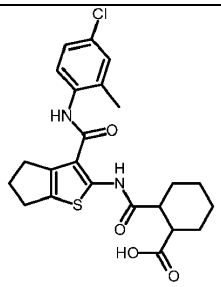
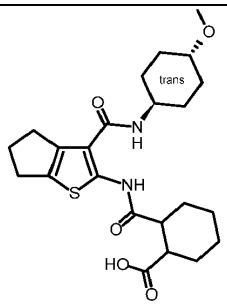
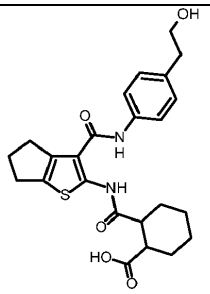
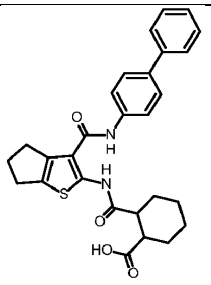
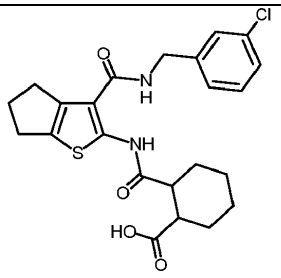
Biología

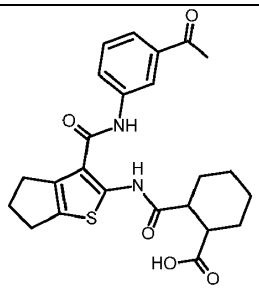
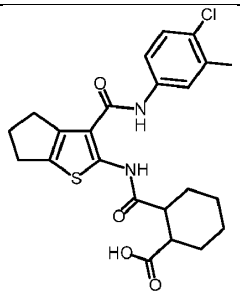
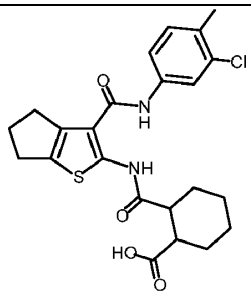
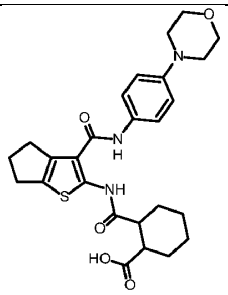
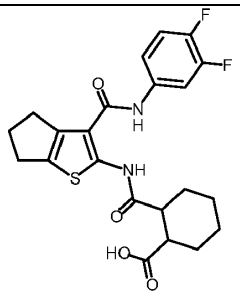
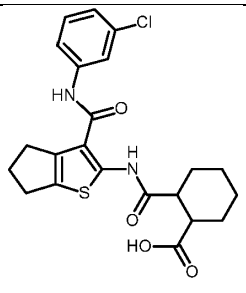
Efecto antiviral

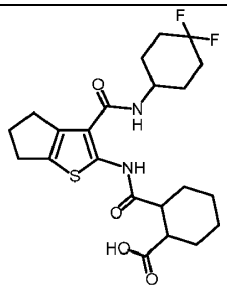
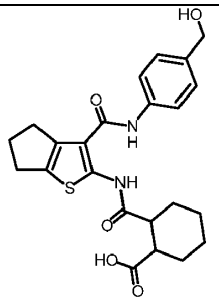
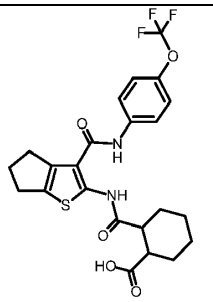
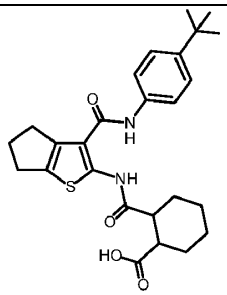
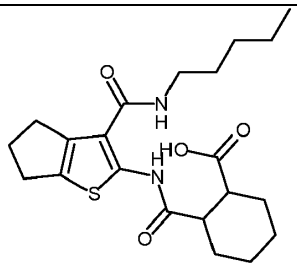
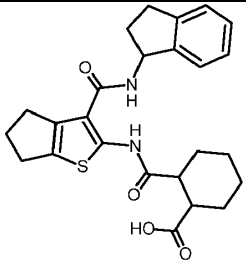
El efecto antiviral de los compuestos de la invención se ha ensayado en líneas celulares A549 infectadas con H1N1 (gripe A/Nueva Caledonia/20/99). Las CI50 se presentan en las siguientes Tablas 1 y 2. Los resultados muestran que los compuestos de la presente invención presentan un efecto antiviral.

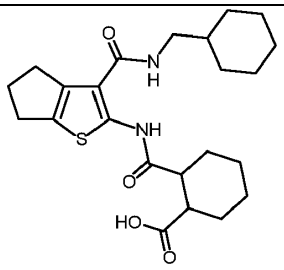
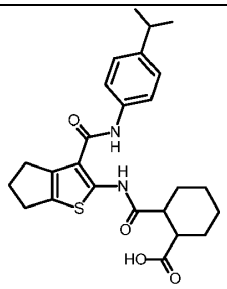
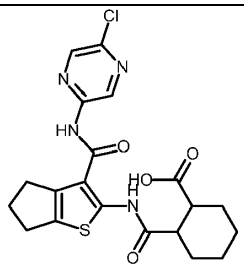
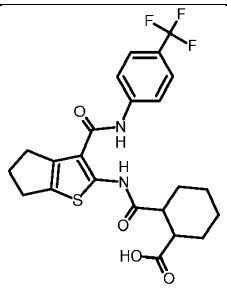
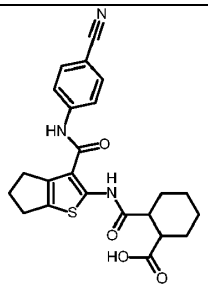
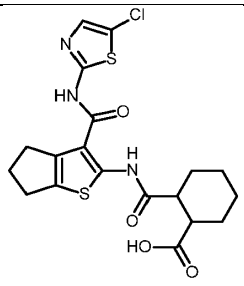
Tabla 1:

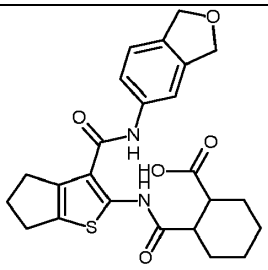
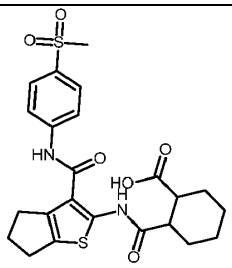
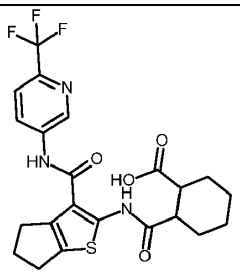
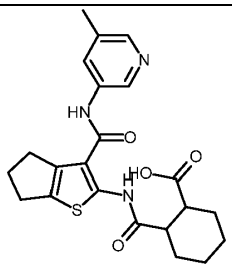
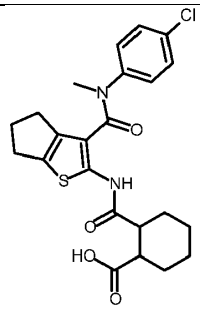
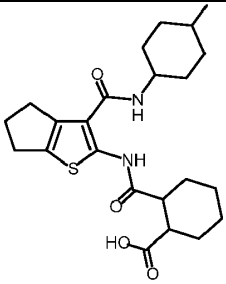
Estructura	Compuesto	CI50 (M)
	Compuesto 1	7,78 10^{-6}
	Compuesto 2	1,80 10^{-5}
	Compuesto 3	1,03 10^{-5}
	Compuesto 4	1,50 10^{-5}
	Compuesto 5	1,07 10^{-5}

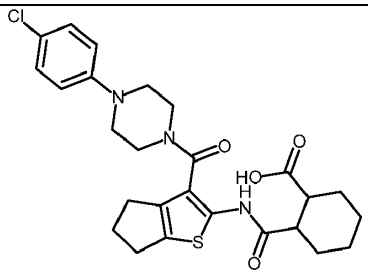
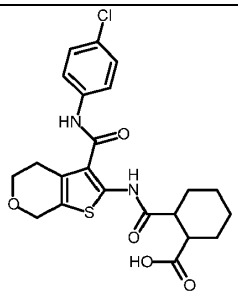
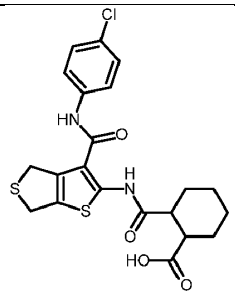
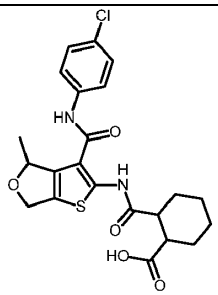
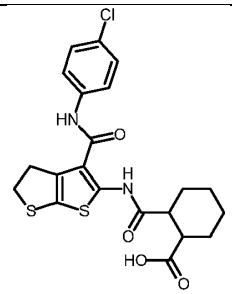
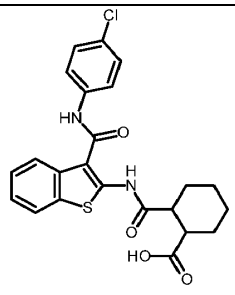
	Compuesto 6	4,68 10^{-6}
	Compuesto 7	1,01 10^{-5}
	Compuesto 8	2,74 10^{-5}
	Compuesto 9	2,11 10^{-5}
	Compuesto 10	2,38 10^{-6}
	Compuesto 11	8,63 10^{-6}

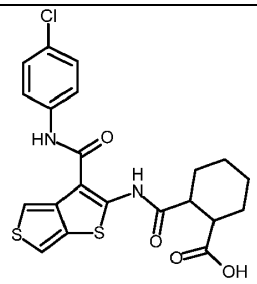
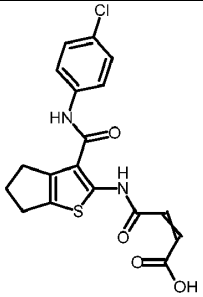
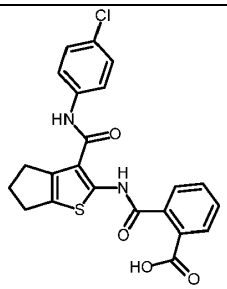
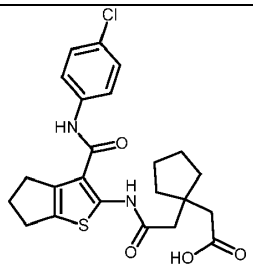
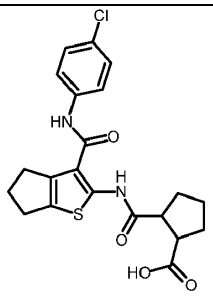
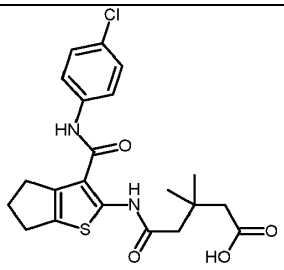
	Compuesto 12	2,12 10^{-5}
	Compuesto 13	4,68 10^{-6}
	Compuesto 14	4,78 10^{-6}
	Compuesto 15	1,12 10^{-5}
	Compuesto 16	1,04 10^{-5}
	Compuesto 17	4,88 10^{-6}

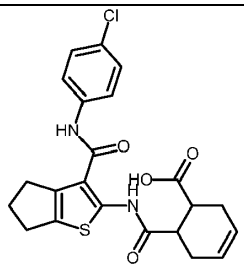
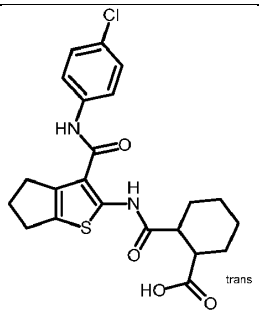
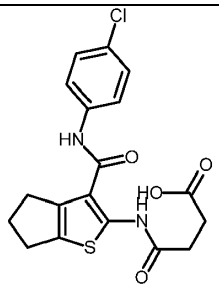
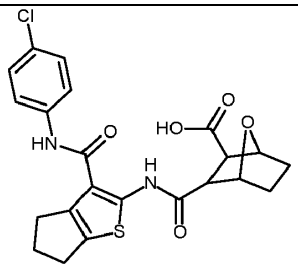
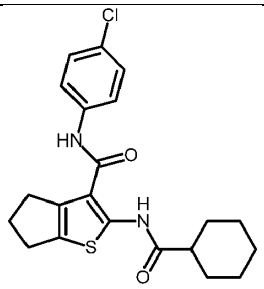
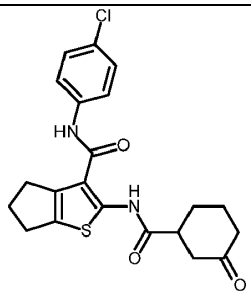
	Compuesto 18	3,30 10^{-5}
	Compuesto 19	3,08 10^{-5}
	Compuesto 20	6,48 10^{-6}
	Compuesto 21	4,68 10^{-6}
	Compuesto 22	2,03 10^{-5}
	Compuesto 23	6,28 10^{-6}

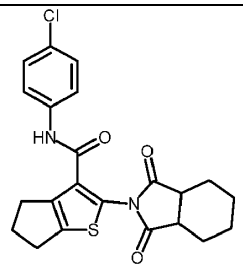
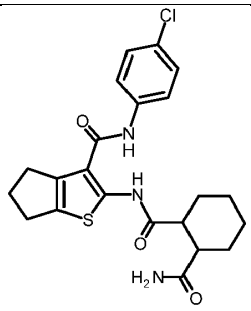
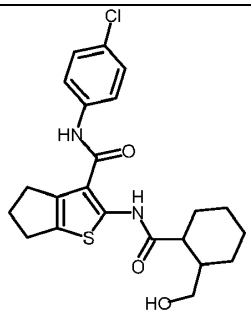
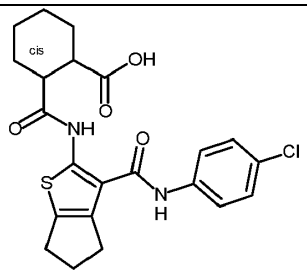
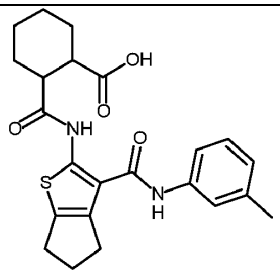
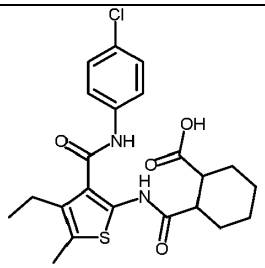
	Compuesto 24	1,23 10^{-5}
	Compuesto 25	4,68 10^{-6}
	Compuesto 26	1,93 10^{-5}
	Compuesto 27	1,81 10^{-5}
	Compuesto 28	1,59 10^{-5}
	Compuesto 29	6,78 10^{-6}

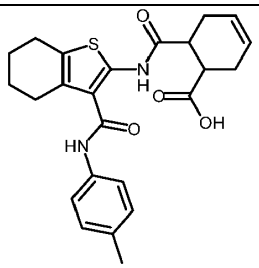
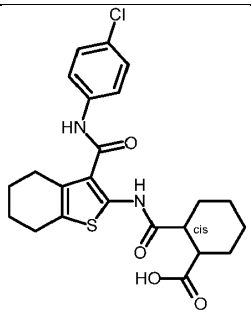
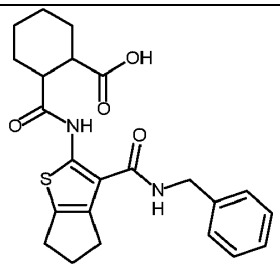
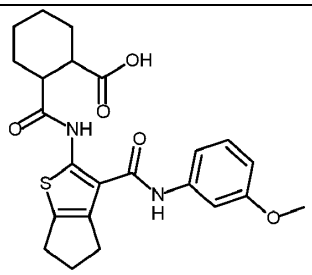
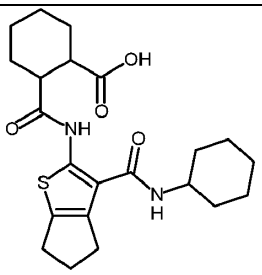
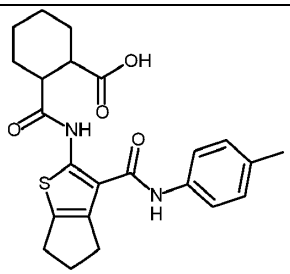
	Compuesto 30	1,96 10^{-5}
	Compuesto 31	2,73 10^{-5}
	Compuesto 32	2,20 10^{-5}
	Compuesto 33	2,74 10^{-5}
	Compuesto 34	3,04 10^{-5}
	Compuesto 35	1,24 10^{-5}

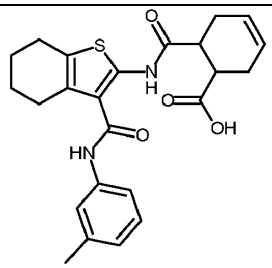
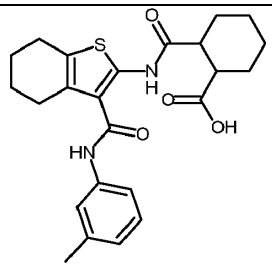
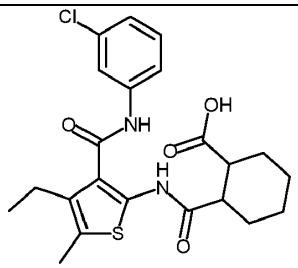
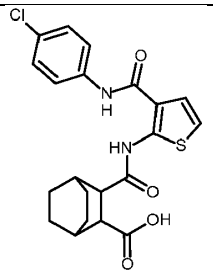
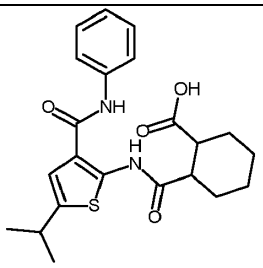
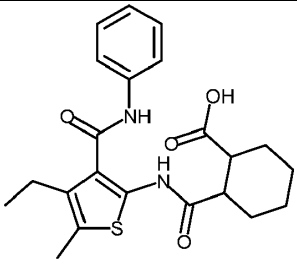
	Compuesto 36	2,10 10^{-5}
	Compuesto 37	4,34 10^{-5}
	Compuesto 38	6,44 10^{-6}
	Compuesto 39	5,35 10^{-5}
	Compuesto 40	7,35 10^{-6}
	Compuesto 41	3,53 10^{-6}

	Compuesto 42	3,08 10^{-6}
	Compuesto 43	3,32 10^{-5}
	Compuesto 44	2,16 10^{-5}
	Compuesto 45	8,10 10^{-6}
	Compuesto 46	1,74 10^{-5}
	Compuesto 47	2,27 10^{-5}

	Compuesto 48	1,12 10^{-5}
	Compuesto 49	1,22 10^{-5}
	Compuesto 50	3,32 10^{-5}
	Compuesto 51	2,97 10^{-5}
	Compuesto 52	2,93 10^{-5}
	Compuesto 53	1,28 10^{-5}

	Compuesto 54	5,98 10^{-6}
	Compuesto 55	2,70 10^{-5}
	Compuesto 56	2,40 10^{-5}
	Compuesto 57	7,18 10^{-6}
	Compuesto 58	2,76 10^{-5}
	Compuesto 59	5,35 10^{-5}

	Compuesto 60	5,48 10^{-5}
	Compuesto 61	8,59 10^{-6}
	Compuesto 63	2,14 10^{-5}
	Compuesto 64	1,41 10^{-5}
	Compuesto 65	1,77 10^{-5}
	Compuesto 66	1,17 10^{-5}

	Compuesto 68	1,17 10^{-5}
	Compuesto 69	1,39 10^{-5}
	Compuesto 70	1,47 10^{-5}
	Compuesto 71	1,22 10^{-5}
	Compuesto 72	9,92 10^{-6}
	Compuesto 73	2,46 10^{-5}

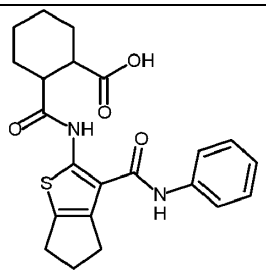
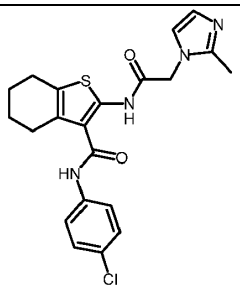
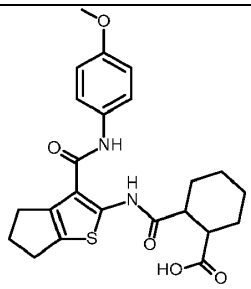
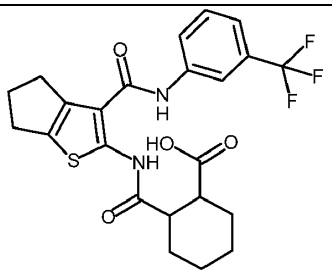
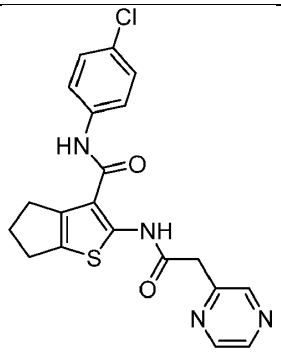
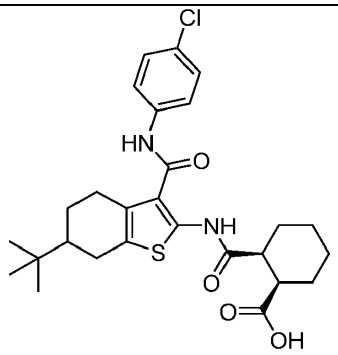
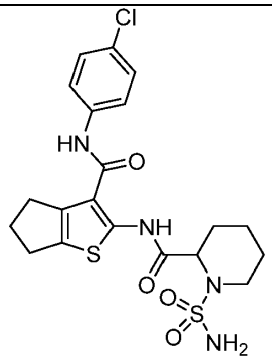
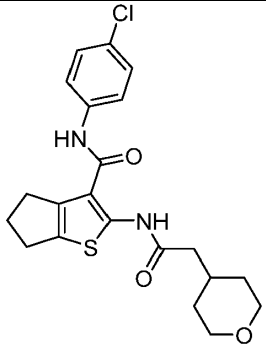
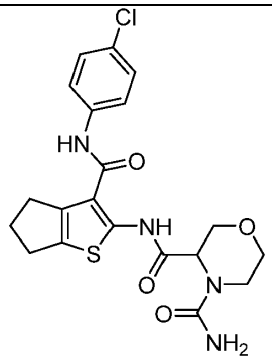
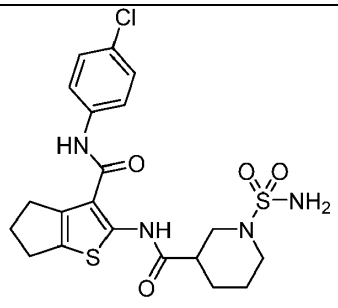
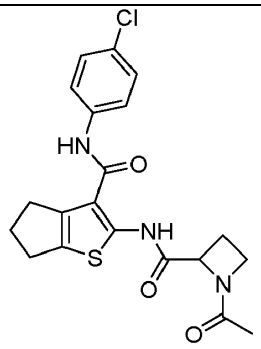
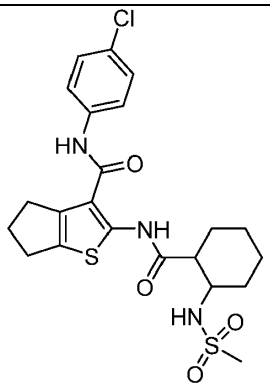
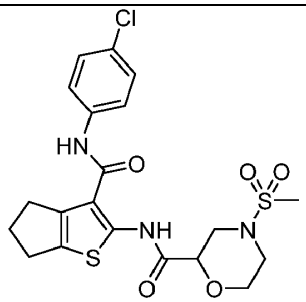
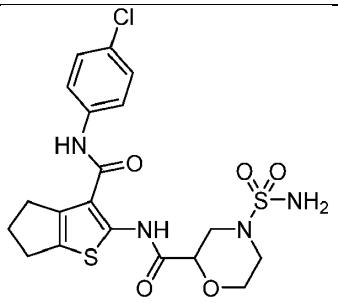
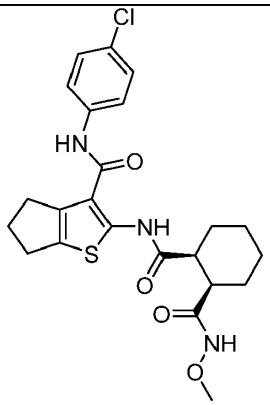
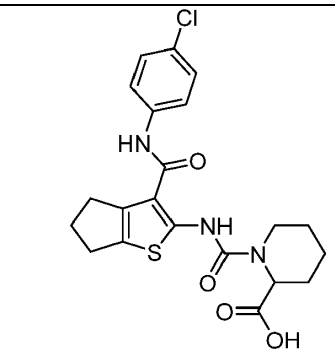
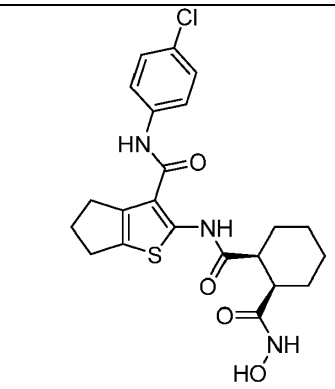
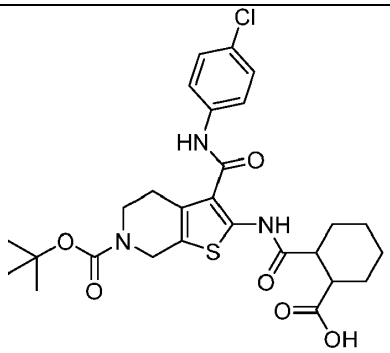
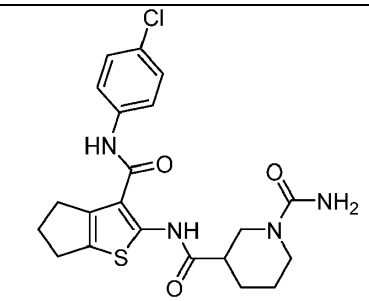
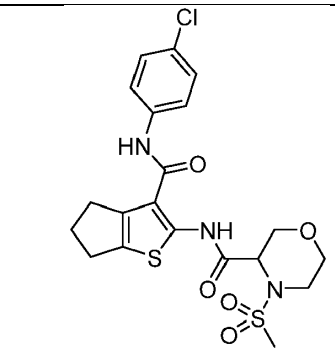
	Compuesto 74	1,24 10^{-5}
	Compuesto 75	1,71 10^{-5}
	Compuesto 76	1,41 10^{-5}
	Compuesto 77	6,78 10^{-6}

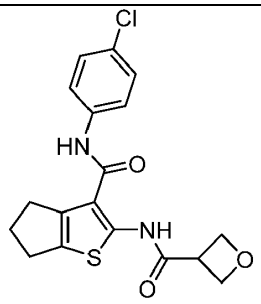
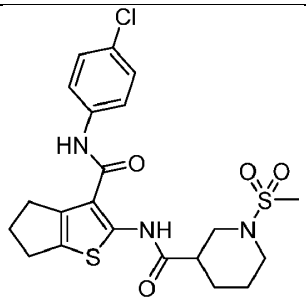
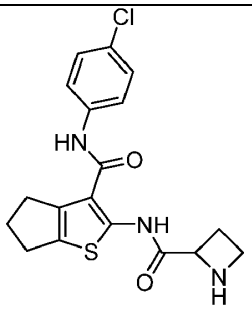
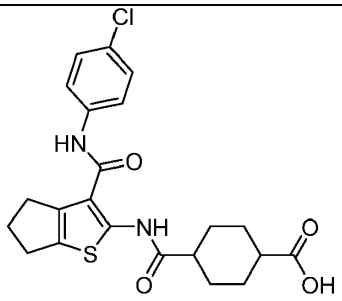
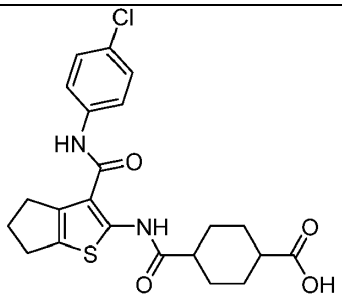
Tabla 2:

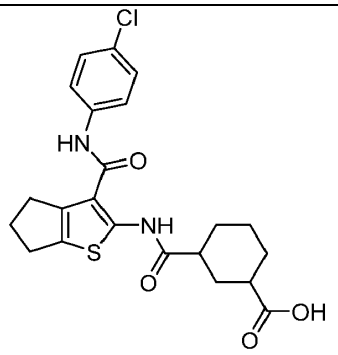
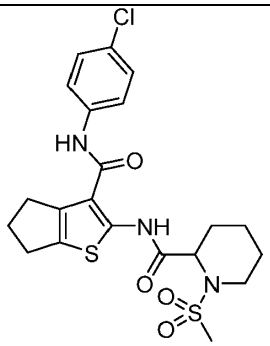
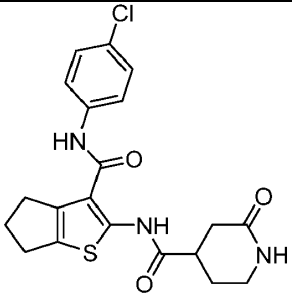
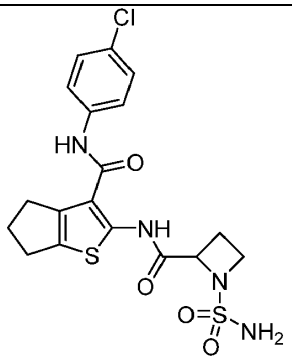
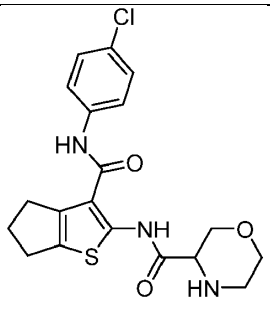
Estructura	Compuesto	CI50 (M)
	Compuesto 78	1,00 10^{-6}

	Compuesto 79	1,85 10^{-6}
	Compuesto 80	2,25 10^{-6}
	Compuesto 81	3,90 10^{-6}
	Compuesto 82	4,40 10^{-6}
	Compuesto 83	5,05 10^{-6}

	Compuesto 84	2,96 10^{-5}
	Compuesto 85	5,60 10^{-6}
	Compuesto 86	6,30 10^{-6}
	Compuesto 87	6,75 10^{-6}
	Compuesto 88	8,40 10^{-6}

	Compuesto 89	8,80 10^{-6}
	Compuesto 90	9,00 10^{-6}
	Compuesto 91	1,00 10^{-5}
	Compuesto 92	1,14 10^{-5}
	Compuesto 93	1,27 10^{-5}

	Compuesto 94	1,29 10^{-5}
	Compuesto 95	1,37 10^{-5}
	Compuesto 96	1,41 10^{-5}
 Isómero A	Compuesto 97	1,47 10^{-5}
 Isómero B	Compuesto 98	1,59 10^{-5}

	Compuesto 99	1,66 10^{-5}
	Compuesto 100	1,66 10^{-5}
	Compuesto 101	1,90 10^{-5}
	Compuesto 102	2,09 10^{-5}
	Compuesto 103	2,42 10^{-5}

Efecto inductor de autofagia

El efecto inductor de la autofagia se ha evaluado mediante el ensayo de lipidación de LC3 y mediante la medición de la expresión de p62. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla y muestran que los compuestos de la invención presentan un efecto inductor de autofagia.

Compuesto	Lipidación de LC3*	acumulación de puntos citoplásmicos positivos para LC3*	expresión de p62*	Modificación de mitocondrias*
Compuesto 57	+		disminución	
Compuesto 41	+	+	disminución	+
Compuesto 42	+		disminución	

Materiales y métodos

Células y virus

La línea de células epiteliales de pulmón humano A549 y las células de riñón canino Madin-Darby (ECACC) se cultivaron en medio DMEM (GibCo, 41966052) complementado con 100 U/ml de penicilina/estreptomicina (GibCo, 15140130) y suero de ternero fetal al 10% (PAN, 3302-P221126) a 37°C y 5% de CO2.

Las cepas epidémicas A/H1N1/Nueva Caledonia/2006 y A/H3N2/Wyoming/2002 se propagaron en células MDCK en DMEM complementado con 1 µg.ml-1 de tripsina modificada con TPCK (Sigma, T3053) en ausencia de FCS. Las cepas de virus se valoraron mediante un ensayo de placa estándar en células MDCK utilizando un medio de superposición de agar.

Moléculas

Todas las moléculas se solubilizaron en DMSO a una concentración madre de 10 mM. Se prepararon 8 diluciones seriadas de 2 veces de los compuestos de ensayo en DMEM en un intervalo de concentración final de 50 µM-195 nM.

Infección vírica

Las células (MDCK o A549) se lavaron dos veces con D-PBS 1X (GibCo, 14190). Se añadieron moléculas a las concentraciones indicadas. A continuación, las células MDCK y A549 se infectaron con H1N1 (MOI 0,01 y MOI 0,1 respectivamente), con H3N2 (MOI 0,1) en DMEM complementado con 0,2 µg.ml-1 de tripsina TPCK (medio de infección) y se incubaron durante 24 h (MDCK) o 48 h (A549) en medio de infección a 37°C y 5% de CO2.

Título medido por actividad de neuraminidasa

La neuraminidasa del virus de la gripe es capaz de escindir el ácido metil-umbeliferil-Nacetilneuramínico (4-MUNANA, Sigma M8639) modificando su longitud de onda de emisión de forma dependiente de la dosis. En una placa negra de 96 (Corning, 3631), se diluyeron 25 µl de líquidos sobrenadantes de infección en 25 µl de DPBS1X que contenía calcio y magnesio (GibCo, 14040) y 50 µl de 4-MUNANA 20 µM.

Después de 1 h de incubación a 37°C, se añadieron 100 µl de glicina 0,1 M, etanol al 25%, pH 10,7. Las medidas se hicieron con el instrumento TECAN infinite M1000 a una longitud de onda de excitación de 365 nm y una longitud de onda de emisión de 450 nm.

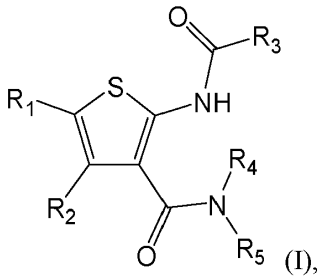
Ensayo de lipidación de LC3

La línea celular de cáncer de cuello uterino humano HeLa se cultivó en medio DMEM (GibCo, 41966052) complementado con 100 U/ml de penicilina/estreptomicina (GibCo, 15140130) y suero de ternero fetal al 10% (PAN, 3302-P221126) a 37°C y 5% de CO2.

Para el ensayo de lipidación de LC3, las células se lavaron dos veces con EBSS y se incubaron con el Compuesto 57, Compuesto 41 y Compuesto 42 10 µM o con el vehículo solo (DMSO) en EBSS durante 2 h. A continuación, las células se lisaron en un tampón de extracto frío (Tris-HCl 20 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, NP40 al 0,5% y un cóctel inhibidor de proteasa (Roche)). Las proteínas se separaron en un gel Bis-tris al 12% y se inmunotransfirieron con anticuerpo anti-LC3 (Sigma, L7543), anticuerpo anti-HRP de conejo (Abcam, ab97080). La tubulina se utilizó como control interno.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso como fármaco antiviral, en donde el compuesto tiene la fórmula (I):



(I),

en donde:

- R_1 y R_2 forman juntos un anillo de 5-7 miembros, saturado o insaturado,
  - dicho anillo de 5-7 miembros comprende opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos entre:
    - N, opcionalmente sustituido con un radical seleccionado del grupo que consiste en
      . un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), un alquinilo (C_2-C_6),
      . un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo,
      . un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo) o alquil(C_1-C_6)heteroarilo, y
      . un CO-alquilo(C_1-C_6), un CO_2-alquilo(C_1-C_6), un CO-alquil(C_1-C_6)arilo, un CO-arilo, un CO-heteroarilo, un SO_2-arilo o un SO_2-heteroarilo,
      dicho radical está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6),
    - O, y
    - S, y
  - dicho anillo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con:
    - un alquilo (C_1-C_6), un alquiloxi (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), un alquinilo (C_2-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno o -OH,
    - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6),
    - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo), o alquil(C_1-C_6)heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6),
    - un halógeno, -CN o -NO_2,
    - -C(O)R, -$C(O)_2$R, -C(O)NRR', -CONHOR, -$CONHSO_2$R, -NRR', -N(R)C(O)R', -N(R)NR'R", -N(R)$C(O)_2$R', -N(R)C(O)NR'R", -N(R)$S(O)_2$R', -OR, -SR, -S(O)R, -$S(O_2)$R, -S(O)NRR' o -$S(O)_2$NRR', siendo R, R' y R" independientemente H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquil(C_1-C_6)cicloalquilo, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo), alquil(C_1-C_6)heteroarilo, o R y R' o R' y R" pueden formar un anillo de 5-7 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos, dicho anillo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6);
- R_3 representa:
  - un anillo de 4-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un carbociclilo o heterociclilo con puente de 5-10 miembros, y estando dicho anillo de 4-10 miembros sustituido en posición vecinal con respecto al CO del grupo -NH-CO-R_3 con al menos un grupo (A) seleccionado del grupo que consiste en: -C(O)R, -

$C(O)_2R$, -C(O)NRR', -CONHOR y $-CONHSO_2R$, R y R' son como se ha definido anteriormente;

- R_4 representa un radical seleccionado del grupo de:
  - un anillo de 5-14 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un arilheterocicloalquilo condensado y un arilcicloalquilo condensado,
  - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo, un alquil(C_1-C_6)arilo, un alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo y un alquil(C_1-C_6)heteroarilo, y
  - un alquilo (C_1-C_6),

  estando opcionalmente sustituidos dichos radicales con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

  - un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un OH, un halógeno o un -NRR', R, R' y R'' son como se ha definido anteriormente

  - un halógeno, -CN o $-NO_2$,

  - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un OH, un halógeno, un alquilo (C_1-C_6), un alquiloxi (C_1-C_6) o un -NRR', R, R' y R'' son como se ha definido anteriormente

  - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo, o alquil(C_1-C_6)heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6)

  - -C(O)R, $-C(O)_2R$, -C(O)NRR', -CONHOR, $-CONHSO_2R$, -NRR', -N(R)C(O)R', -N(R)NR'R'', $-N(R)C(O)_2R'$, -N(R)C(O)NR'R'', $-N(R)S(O)_2R'$, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O_2)R$, -S(O)NRR' o $-S(O)_2NRR'$, R, R' y R'' son como se ha definido anteriormente; y

- R_5 representa H, un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6) o un alquinilo (C_2-C_6); o

R_4 y R_5 pueden formar juntos un anillo de 5-14 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos, dicho anillo de 5-14 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquiloxi (C_1-C_6), cicloalquilo o un anillo de 5-10 miembros seleccionado del grupo de un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6);

y las sales farmacéuticas de los mismos.

2. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde:
   - R_1 y R_2 forman juntos un anillo de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo de un cicloalquilo y un arilo,
     - dicho anillo de 5 o 6 miembros comprende opcionalmente un O o un S, y
     - dicho anillo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con un alquilo (C_1-C_6), y preferiblemente R_1 y R_2 forman juntos un ciclopentilo, un ciclohexilo, un tetrahidro-2H-pirano, un tetrahidrofurano opcionalmente sustituido con un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, un tiofeno, un tetrahidrotiofeno o un fenilo, preferiblemente un ciclopentilo.

3. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde:
   - R_4 representa un radical seleccionado del grupo que consiste en:
     - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en:
       - un cicloalquilo, preferiblemente un ciclohexilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

         - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno o un hidroxi,

         - un alcoxi (C_1-C_6), preferiblemente un metoxi,

- un halógeno, preferiblemente un flúor,

- un ciano,

- un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, un arilo o un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6), y

- -C(O)R o -S(O_2)R siendo R un alquilo (C_1-C_6),

- un arilo, preferiblemente un fenilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

  - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, un etilo, un isopropilo, un terc-butilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un flúor o un hidroxi,

  - un alcoxi (C_1-C_6), preferiblemente un metoxi, opcionalmente sustituido con al menos un flúor,

  - un halógeno, preferiblemente un flúor o un cloro,

  - un ciano,

  - un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, preferiblemente una morfolina, un arilo, preferiblemente un fenilo, o un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6), y

  - -C(O)R o -S(O_2)R siendo R un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo,

- un heteroarilo, preferiblemente una piridina, una pirazina o un tiazol, opcionalmente sustituido con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

  - un halógeno, preferiblemente un cloro,

  - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un flúor o un hidroxi,

  - un ciano,

  - un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, un arilo o un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6), y

  - -C(O)R o -S(O_2)R siendo R un alquilo (C_1-C_6),

- un arilheterocicloalquilo condensado, preferiblemente un benzodioxol o un isobenzofurano, y

- un arilcicloalquilo condensado, preferiblemente un indano,

- un radical seleccionado del grupo que consiste en:

  - alquil(C_1-C_6)cicloalquilo, preferiblemente un metilciclohexilo, y

  - un alquil(C_1-C_6)arilo, preferiblemente un metilfenilo,

    dicho radical está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un cloro, un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, y

- un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un pentilo; y

➢ R_5 representa H o a alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo; o

R_4 y R_5 pueden formar juntos un heterocicloalquilo, preferiblemente una piperazina, opcionalmente sustituido con un arilo, preferiblemente un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un cloro.

4. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

➢ R_4 representa un fenilo sustituido con al menos:

- un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, y/o

- un halógeno, preferiblemente un flúor o un cloro, y

➢ R_5 representa H.

5. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde:

- R_3 representa:
  - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en:

    - un ciclopentilo o un ciclohexilo,

    - un fenilo, y

    - un biciclo[2,2,2]octano y un 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano, y

    dicho anillo de 5-10 miembros está sustituido en la posición vecinal con respecto al CO del grupo -NH-CO-R_3 con al menos un grupo (A) seleccionado del grupo que consiste en un -$C(O)_2$R y un -C(O)NRR' siendo R y R' H.

6. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho al menos un grupo (A) es -$C(O)_2$R siendo R H.

7. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- Compuesto 1. Ácido 2-[[3-[(3,4-dimetilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 2. Ácido 2-[[3-[(6-cloro-3-piridil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 3. Ácido 2-[[3-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 4. Ácido 2-[[3-[(4-fluorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 5. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)metilcarbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 6. Ácido 2-[[3-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 7. Ácido 2-[[3-[(4-cloro-2-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 8. Ácido 2-[[3-[(trans-4-metoxiciclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 9. Ácido 2-[[3-[[4-(2-hidroxietil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 10. Ácido 2-[[3-[(4-fenilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 11. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)metilcarbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 12. Ácido 2-[[3-[(3-acetilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 13. Ácido 2-[[3-[(4-cloro-3-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 14. Ácido 2-[[3-[(3-cloro-4-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 15. Ácido 2-[[3-[(4-morfolinofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 16. Ácido 2-[[3-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 17. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 18. Ácido 2-[[3-[(4,4-difluorociclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 19. Ácido 2-[[3-[[4-(hidroximetil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 20. Ácido 2-[[3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 21. Ácido 2-[[3-[(4-terc-butilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 22. Ácido 2-[[3-(pentilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 23. Ácido 2-[[3-(indan-1-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 24. Ácido 2-[[3-(ciclohexilmetilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 25. Ácido 2-[[3-[(4-isopropilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 26. Ácido 2-[[3-[(5-cloropirazin-2-il)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 27. Ácido 2-[[3-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 28. Ácido 2-[[3-[(4-cianofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 29. Ácido 2-[[3-[(5-clorotiazol-2-il)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 30. Ácido 2-[[3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 31. Ácido 2-[[3-[(4-metilsulfonilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 32. Ácido 2-[[3-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 33. Ácido 2-[[3-[(5-metil-3-piridil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 34. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)-metil-carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 35. Ácido 2-[[3-[(4-metilciclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 36. Ácido 2-[[3-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-carbonil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 37. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 38. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 39. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4-metil-4,6-dihidrotieno[2,3-c]furan-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 40. Ácido 2-[[4-[(4-clorofenil)carbamoil]-2,3-dihidrotieno[2,3-b]tiofen-5-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 41. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]benzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 42. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]tieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 44. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]benzoico;

- Compuesto 46. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclopentanocarboxílico;

- Compuesto 48. Ácido 6-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohex-3-en-1-carboxílico;

- Compuesto 49. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-trans-carboxílico;

- Compuesto 51. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]-7-oxabiciclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico;

- Compuesto 55. N2-[3-[(4-Clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]ciclohexano-1,2-dicarboxamida;

- Compuesto 57. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico;

- Compuesto 58. Ácido 2-[[3-(*m*-tolilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 59. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4-etil-5-metil-2-tienil]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 60. Ácido 6-[[3-(*p*-tolilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohex-3-en-1-carboxílico;

- Compuesto 61. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico;

- Compuesto 62. 2-Benzamido-N-(*m*-tolil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida;

- Compuesto 63. Ácido 2-[[3-(bencilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 64. Ácido 2-[[3-[(3-metoxifenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 65. Ácido 2-[[3-(ciclohexilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 66. Ácido 2-[[3-(p-tolilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 67. Ácido 2-[[3-(*o*-tolilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 68. Ácido 6-[[3-(*m*-tolilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohex-3-en-1-carboxílico;

- Compuesto 69. Ácido 2-[[3-(*m*-tolilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 70. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)carbamoil]-4-etil-5-metil-2-tienil]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 71. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-2-tienil]carbamoil]biciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico;

- Compuesto 72. Ácido 2-[[5-isopropil-3-(fenilcarbamoil)-2-tienil]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 73. Ácido 2-[[4-etil-5-metil-3-(fenilcarbamoil)-2-tienil]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 74. Ácido 2-[[3-(fenilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 76. Ácido 2-[[3-[(4-metoxifenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico; y

- Compuesto 77. Ácido 2-[[3-[[3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 79. Ácido 2-[[6-terc-butil-3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-

il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 82. N3-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]morfolin-3,4-dicarboxamida;

- Compuesto 84. 1-acetil-N-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]azetidina-2-carboxamida;

- Compuesto 88. N1-[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]-tiofen-2-il]-N2-metoxi-ciclohexano-1,2-dicarboxamida;

- Compuesto 89. Ácido 1-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]piperidin-2-carboxílico;

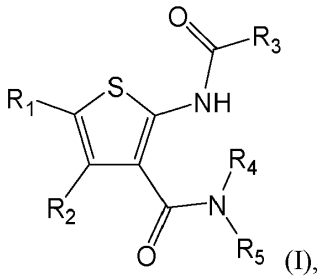
- Compuesto 90. N-(4-clorofenil)-2-[[2-(hidroxicarbamoil)ciclohexanocarbonil]amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxamida;

- Compuesto 91. Ácido 2-[[6-terc-butoxicarbonil-3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 104. Ácido 4-(6-*terc*-butil-3-(*m*-tolilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-ilamino)-4-oxobutanoico; y

- Compuesto 105. Ácido 4-(6-*terc*-butil-3-(4-metoxifenilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-ilamino)-4-oxobutanoico.

8. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I):



(I),

en donde:

- R_1 y R_2 forman juntos un anillo de 5-7 miembros, saturado o insaturado,
  - dicho anillo de 5-7 miembros comprende uno o más heteroátomos elegidos entre:
    - N, opcionalmente sustituido con un radical seleccionado del grupo que consiste en
      . un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), un alquinilo (C_2-C_6),
      . un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo,
      . un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo), o alquil(C_1-C_6)heteroarilo, y
      - un CO-alquilo(C_1-C_6), un CO_2-alquilo(C_1-C_6), un CO-alquil(C_1-C_6)arilo, un CO-arilo, un CO-heteroarilo, un SO_2-arilo o un SO_2-heteroarilo,
      dicho radical está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6),
    - O, y
    - S, y
  - dicho anillo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con:
    - un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6), un alquinilo (C_2-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno o -OH,
    - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo,

- un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo), o alquil(C_1-C_6)heteroarilo,

- un halógeno, -CN o -NO_2,

- -C(O)R, -$C(O)_2$R, -C(O)NRR', -CONHOR, -$CONHSO_2$R, -NRR', -N(R)C(O)R', -N(R)NR'R", -N(R)$C(O)_2$R', -N(R)C(O)NR'R", - N(R)$S(O)_2$R', -OR, -SR, -S(O)R, -$S(O_2)$R, -S(O)NRR' o -$S(O)_2$NRR', siendo R, R' y R" independientemente H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquil(C_1-C_6)cicloalquilo, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo), alquil(C_1-C_6)heteroarilo, o R y R' o R' y R" pueden formar un anillo de 5-7 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos, dicho anillo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6);

- R_3 representa:
  - un anillo de 4-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo, un heteroarilo y un carbociclilo o heterociclilo con puente de 5-10 miembros, y dicho anillo de 4-10 miembros está sustituido en posición vecinal con respecto al CO del grupo -NH-CO-R_3 con al menos un grupo (A) seleccionado del grupo que consiste en: -C(O)R, -$C(O)_2$R, -C(O)NRR', -CONHOR y -$CONHSO_2$R, R y R' son como se ha definido anteriormente;

- R_4 representa un radical seleccionado del grupo de:
  - un anillo de 5-14 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo, un heteroarilo, un arilheterocicloalquilo condensado y un arilcicloalquilo condensado, y
  - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo, un alquil(C_1-C_6)arilo, un alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo y un alquil(C_1-C_6)heteroarilo, y
  - un alquilo (C_1-C_6),

  estando dichos radicales opcionalmente sustituidos con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

  - un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un OH, un halógeno o un -NRR', R, R' y R" son como se ha definido anteriormente,

  - un halógeno, -CN o -NO_2,

  - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo, un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un OH, un halógeno, un alquilo (C_1-C_6), un alquiloxi (C_1-C_6) o un -NRR', R, R' y R" son como se ha definido anteriormente,

  - un alquil(C_1-C_6)cicloalquilo saturado o insaturado, alquil(C_1-C_6)arilo, alquil(C_1-C_6)heterocicloalquilo, o alquil(C_1-C_6)heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6),

  - -C(O)R, -$C(O)_2$R, -C(O)NRR', -CONHOR, -$CONHSO_2$R, -NRR', -N(R)C(O)R', -N(R)NR'R", -N(R)$C(O)_2$R', -N(R)C(O)NR'R", -N(R)$S(O)_2$R', -OR, -SR, -S(O)R, -$S(O_2)$R, -S(O)NRR' o -$S(O)_2$NRR', R, R' y R" son como se ha definido anteriormente; y

- R_5 representa H, un alquilo (C_1-C_6), un alquenilo (C_2-C_6) o un alquinilo (C_2-C_6); o

R_4 y R_5 pueden formar juntos un anillo de 5-14 miembros, opcionalmente interrumpido con uno o varios heteroátomos, dicho anillo de 5-14 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquiloxi (C_1-C_6), cicloalquilo o un anillo de 5-10 miembros seleccionado del grupo de un arilo, un heterocicloalquilo y un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6);

y las sales farmacéuticas de los mismos.

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en donde:

- R_1 y R_2 forman juntos un anillo de 5-7 miembros, saturado o insaturado,
  - dicho anillo de 5-7 miembros comprende uno o más heteroátomos elegidos entre:

    - O, y

- S, y

- dicho anillo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido con:

  - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo;

- R_3 representa:

  - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en:

    - un ciclopentilo o un ciclohexilo,

    - un fenilo, y

    - un biciclo[2,2,2]octano y un 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano, y

    estando dicho anillo de 5-10 miembros sustituido en la posición vecinal con respecto al CO del grupo -NH-CO-R_3 con al menos un grupo (A), que es -$C(O)_2$R siendo R H;

- R_4 representa un radical seleccionado del grupo que consiste en:

  - un anillo de 5-10 miembros, saturado o insaturado, seleccionado del grupo que consiste en:

    - un cicloalquilo, preferiblemente un ciclohexilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

      - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno o un hidroxi,

      - un alcoxi (C_1-C_6), preferiblemente un metoxi, y

      - un halógeno, preferiblemente un flúor,

      - un ciano,

      - un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, un arilo o un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6),

      - -C(O)R o -$S(O_2)$R siendo R un alquilo (C_1-C_6),

    - un arilo, preferiblemente un fenilo, opcionalmente sustituido con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

      - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, un etilo, un isopropilo, un terc-butilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un flúor o un hidroxi,

      - un alcoxi (C_1-C_6), preferiblemente un metoxi, opcionalmente sustituido con al menos un flúor,

      - un halógeno, preferiblemente un flúor o un cloro,

      - un ciano,

      - un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, preferiblemente una morfolina, un arilo, preferiblemente un fenilo, o un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6), o alquiloxi (C_1-C_6),

      - -C(O)R o -$S(O_2)$R siendo R un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo,

    - un heteroarilo, preferiblemente una piridina, una pirazina o un tiazol, opcionalmente sustituido con al menos un grupo (B) seleccionado del grupo que consiste en:

      - un halógeno, preferiblemente un cloro,

      - un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un metilo, o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un flúor o un hidroxi,

      - un ciano,

      - un cicloalquilo, un heterocicloalquilo, un arilo o un heteroarilo, opcionalmente sustituido con al menos un -OH, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o alquiloxi (C_1-C_6), y

- -C(O)R o -S(O_2)R siendo R un alquilo (C_1-C_6),

- un arilheterocicloalquilo condensado, preferiblemente un benzodioxol o un isobenzofurano, y
- un arilcicloalquilo condensado, preferiblemente un indano,

- un radical seleccionado del grupo que consiste en:
  - alquil(C_1-C_6)cicloalquilo, preferiblemente un metilciclohexilo, y
  - un alquil(C_1-C_6)arilo, preferiblemente un metilfenilo,

    dicho radical está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente un cloro, un alquilo (C_1-C_6) o un alcoxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; y
- un alquilo (C_1-C_6), preferiblemente un pentilo; y

➢ R_5 representa H;

y las sales farmacéuticas de los mismos.

10. Un compuesto según la reivindicación 8 o 9, en donde R_3 representa un ciclohexilo sustituido en la posición vecinal con respecto al CO del grupo -NH-CO-R_3 con al menos un grupo (A), que es -C($O)_2$R siendo R H.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- Compuesto 37. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 38. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,6-dihidrotieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 39. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4-metil-4,6-dihidrotieno[2,3-c]furan-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 40. Ácido 2-[[4-[(4-clorofenil)carbamoil]-2,3-dihidrotieno[2,3-b]tiofen-5-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico; y

- Compuesto 42. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]tieno[3,4-b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico.

12. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- Compuesto 1. Ácido 2-[[3-[(3,4-dimetilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 2. Ácido 2-[[3-[(6-cloro-3-piridil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 3. Ácido 2-[[3-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 4. Ácido 2-[[3-[(4-fluorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 5. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)metilcarbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 6. Ácido 2-[[3-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 7. Ácido 2-[[3-[(4-cloro-2-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 8. Ácido 2-[[3-[(trans-4-metoxiciclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 9. Ácido 2-[[3-[[4-(2-hidroxietil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 10. Ácido 2-[[3-[(4-fenilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-

il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 11. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)metilcarbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 12. Ácido 2-[[3-[(3-acetilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 13. Ácido 2-[[3-[(4-cloro-3-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 14. Ácido 2-[[3-[(3-cloro-4-metil-fenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 15. Ácido 2-[[3-[(4-morfolinofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 16. Ácido 2-[[3-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 17. Ácido 2-[[3-[(3-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 18. Ácido 2-[[3-[(4,4-difluorociclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 19. Ácido 2-[[3-[[4-(hidroximetil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 20. Ácido 2-[[3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 21. Ácido 2-[[3-[(4-terc-butilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 22. Ácido 2-[[3-(pentilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 23. Ácido 2-[[3-(indan-1-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 24. Ácido 2-[[3-(ciclohexilmetilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 25. Ácido 2-[[3-[(4-isopropilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 26. Ácido 2-[[3-[(5-cloropirazin-2-il)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 27. Ácido 2-[[3-[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 28. Ácido 2-[[3-[(4-cianofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 29. Ácido 2-[[3-[(5-clorotiazol-2-il)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 30. Ácido 2-[[3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilcarbamoil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 31. Ácido 2-[[3-[(4-metilsulfonilfenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 32. Ácido 2-[[3-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 33. Ácido 2-[[3-[(5-metil-3-piridil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 34. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)-metil-carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 35. Ácido 2-[[3-[(4-metilciclohexil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 36. Ácido 2-[[3-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-carbonil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 41. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]benzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexanocarboxílico;

- Compuesto 44. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]benzoico;

- Compuesto 46. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclopentanocarboxílico;

- Compuesto 49. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-trans-carboxílico;

- Compuesto 51. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]-7-oxabiciclo[2.2.1]heptano-3-carboxílico;

- Compuesto 55. N2-[3-[(4-Clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]ciclohexano-1,2-dicarboxamida;

- Compuesto 57. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico; y

- Compuesto 61. Ácido 2-[[3-[(4-clorofenil)carbamoil]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-il]carbamoil]ciclohexano-cis-carboxílico.

13. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, para uso como medicamento.

14. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la infección viral es una infección por un virus seleccionado del grupo que consiste en *Alphaviridae, Flaviviridae, Hepadnaviridae, Herpesviridae, Orthomyxoviridae, Papovaviridae, Paramyxoviridae, Picornaviridae, Polyomaviridae, Reoviridae, Retroviridae, Rhabdoviridae* y *Tobamovirus,* preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en

- virus del bosque de Barmah, virus de Middelburg, virus de Ndumu, virus de Bebaru, virus de Chikungunya, virus Mayaro, virus O'nyong'nyong, virus del río Ross, virus del bosque de Semliki, virus Sindbis, virus de Una, virus de la encefalitis equina del Este, virus Tonate, virus de la encefalitis equina venezolana, virus Cabassou, virus Everglades, virus Mosso das Pedras, virus Mucambo, virus Parmana, virus Pixuna, virus Rio Negro, virus Trocara, virus Aura, virus Babanki, virus Kyzylagach, virus Ockelbo, virus Whataroa, virus de la enfermedad del sueño, virus de la enfermedad pancreática del salmón, virus del elefante marino del sur y virus de la encefalitis equina occidental; preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en virus del bosque de Barmah, virus de Chikungunya, virus Mayaro, virus O'nyong'nyong, virus del río Ross, virus del bosque de Semliki, virus de Sindbis, virus de Una, virus de la encefalitis equina del este, virus de Tonate, virus de la encefalitis equina venezolana y virus de la encefalitis equina occidental;

- virus del dengue, virus de la hepatitis C, virus de la encefalitis japonesa, virus del Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla, virus del Zika, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus de la enfermedad del bosque de Kyasanur, virus de la encefalitis del valle de Murray y virus de la encefalitis de Saint Louis;

- Virus de la hepatitis B;

- Virus herpes simplex 1 (HSV-1), virus herpes simplex 2 (HSV-2), virus varicela-zóster (VZV), virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), Roseolovirus (HHV-6A y 6B), HHV-7 y herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV);

- Virus de la gripe A, virus de la gripe B, virus de la gripe C, virus del isa, Thogotovirus y Quaranjavirus, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en virus de la gripe A y virus de la gripe B, por ejemplo seleccionado de los subtipos que consisten en H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H7N9, H9N2 y H10N7;

- Papilomavirus (HPC) y poliomavirus, especialmente el virus simio 40, poliomavirus de células de Merkel, poliomavirus Trichodysplasia spinulosa, poliomavirus BK, poliomavirus JC y poliomavirus humano 7;

- Rubulavirus, Morbillivirus, Pneumovirus, Metapneumovirus, Avulavirus, Ferlavirus, Henipavirus, Respirovirus, preferiblemente del grupo que consiste en el virus de las paperas, virus del sarampión, virus paragripales humanos (HPIV), especialmente HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 o HPIV-4, virus respiratorio sincitial (RSV), en particular virus

respiratorio sincitial humano (HRSV), virus del moquillo canino, virus del moquillo focino, morbillivirus cetáceo, virus de la enfermedad de Newcastle, virus de la peste bovina, Hendra birus y virus Nipah;

- Aphthovirus, Aquamavirus, Avihepatovirus, Cardiovirus, Cosavirus, Dicipivirus, Enterovirus, Erbovirus, Hepatovirus, Kobuvirus, Megrivirus, Parechovirus, Piscevirus, Rhinovirus, Salivirus, Sapelovirus, Senecavirus, Techovirus y Tremovirus, en una realización particular, un Rinovirus, por ejemplo un Rinovirus A, Rinovirus B o Rinovirus C;

- *Alpharetrovirus*; especialmente el virus de la leucosis aviar y el virus del sarcoma de Rous; *Betaretrovirus*, especialmente el virus del tumor mamario de ratón; *Gammaretrovirus*, especialmente el virus de la leucemia murina y el virus de la leucemia felina; *Deltaretrovirus*, especialmente el virus de la leucemia bovina y el virus linfotrópico T humano; *Epsilonretrovirus*, especialmente el virus del sarcoma dérmico de Walleye; *Lentivirus*, especialmente el virus de la inmunodeficiencia humana 1 y los virus de la inmunodeficiencia simia y felina; *Spumavirus*, especialmente el virus espumoso de los simios; y,

- vesiculovirus, especialmente el virus de la estomatitis vesicular, lyssavirus, especialmente el virus de la rabia, Ephemerovirus, novirhabdovirus, cytorhabdovirus y nucleorhabdovirus.

15. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para uso en el tratamiento del cáncer o una enfermedad metabólica preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en diabetes, en particular diabetes tipo I o diabetes tipo II, aterosclerosis, obesidad, neuropatías diabéticas, enfermedades de almacenamiento lisosomal, resistencia severa a la insulina, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, síndrome de Rabson-Mendenhall, leprechaunismo, diabetes lipoatrófica, insuficiencia renal aguda y crónica, insuficiencia renal crónica terminal, glomerulonefritis, nefritis intersticial, pielonefritis, glomeruloesclerosis, diabetes lipoatrófica, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), intolerancia a la glucosa, lipodistrofia, cardiopatía coronaria, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, hipoglucemia, hiperglucemia, disfunción de las células beta o hiperinsulinemia, síndrome de Wolfram, síndrome de ovario poliquístico, deficiencia de piruvato deshidrogenasa, osteodistrofia hereditaria de Albright, cistinosis, intolerancia a la fructosa, síndrome de Walker-Warburg, hipobetalipoproteinemia, síndrome de Alström y cirrosis.